Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

THOROTRASTSCHÄDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Eva Marie Weitzel, geb. Steinberg
aus Düsseldorf

Marburg 1968

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

THOROTRASTSCHÄDEN

UNIV.-KLINIK MED.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Eva Marie Weitzel, geb. Steinberg
aus Düsseldorf

Marburg 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 12. August 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr.med. J. Hamm

Correferent: Prof. Dr.med. M. Schwaiger

Meinen lieben Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Einleitung:	5
	1. Geschichte des Thorotrasts	5
	2. Fragestellung	7
B.	Kasuistik:	8
C.	Besprechung:	19
	1. Physikochemie des Thorotrasts	19
	2. Inkorporationswege des Thorotrasts	24
	3. Thorotrastosen	25
D.	Diskussion:	33
E.	Zusammenfassung:	50
F.	Literatur:	51

Geschichte des Thorotrasts

BLÜHBAUM, FRICK und KALKBRENNER entwickelten im Jahre 1928 eine kolloidale Thoriumverbindung als Röntgenkontrastmittel (11,12,13,19,36). Als Nichtkolloid wurde es unter dem Handelsnamen "Umbrathor" anfänglich zur Trochoskopie verwendet (127). Es handelte sich dabei um 25%iges Thoriumdioxyd, eine Substanz, die sich dadurch auszeichnete, daß sie bei Berührung mit der Darmmukosa sofort ausflockte und infolgedessen bis dahin unerreichbar schattendichte Oberflächenreliefs der Darmmukosa reproduzierte. Nach Stabilisierung der Thoriumverbindung durch Zusatz von Kohlehydraten konnte sie als Kolloid mit allen Körperflüssigkeiten ohne auszufallen vermischt werden (130). Das so stabilisierte Thoriumdioxydsol wurde erstmals 1929 zur Hepatolienographie benützt und im gleichen Jahr durch OKA und RADT allgemein in die Klinik eingeführt (92,97). 1930 empfahl es WEISER für Pyelographien, LUYS für Vesikulographien und in der Chirurgie wurde es rasch zur Darstellung von Gefäßen, von natürlichen und pathologischen Kavitäten und zur Mammographie gebraucht (109,110,130). Die pharmazeutische Industrie brachte eine kolloidale Thoriumverbindung 1930 unter der Bezeichnung "Thorotrast" in den Handel (25,26).

Wegen seiner vielen, bis dahin nicht erreichten Vorteile bot sich das Thoriumpräparat sehr schnell zum allgemeinen Gebrauch in der Röntgendiagnostik an. Es zeichnete sich aus durch:

1. subjektiv gute Verträglichkeit (91),
2. Reizlosigkeit mit den Kontaktgeweben (101),
3. gute Mischbarkeit mit Körperflüssigkeiten (101),

4. schmerzlose Applikation (25,26),
5. vor allem durch eine starke, schattendichte Kontrastwirkung, die alle bisherigen Kontrastmittel bei weitem übertraf (91).

Diesen Vorteilen haftete jedoch der Nachteil der Radioaktivität und der Nichteliminierbarkeit der Substanz aus dem Körper an. Diese Tatsache wurde zwar von den damaligen Klinikern keineswegs übersehen, sicherlich aber unterschätzt (101). Immerhin kamen schon früh Bedenken auf und es wurde sogar vor der Verwendung des Thorotrasts wegen der Nichteliminierbarkeit der Substanz und der dadurch bedingten Dauerwirkung schwach ionisierender Strahlen auf lebendes Gewebe gewarnt. POPPER und KLEIN (1931), die American Medical Association (1932), der Council of Pharmacy and Chemistry (1932), eine französische Kommission (1936) und die Schweizerische Röntgenologische Gesellschaft waren die ersten, die biologische Strahlenschäden erwarteten und beobachteten (25,101).

Die cancerologische Bedeutung von Stoffen der Thoriumreihe wurde bereits 1929 durch einen Bericht von MARTLAND offenbar, der damals über die Entstehung von Knochensarkomen bei Leuchtzifferblattmalerinnen berichtete und den ätiologischen Zusammenhang zwischen der oral inkorporierten, radioaktiven Substanz und der Entstehung jener Berufserkrankung sah. Die Arbeiterinnen in der Uhrenindustrie pflegten nämlich ihre feinen Pinsel mit den Lippen zu benetzen, um anschließend das mit Kupfer aktivierte Zinksulfid, das durch Spuren radioaktiver Stoffe der Thoriumreihe zum Leuchten gebracht wurde, auf die Zifferblätter aufzutragen (13).

Vor der strahleninduzierten Carcinogenese infolge Anwendung von Thorotrast aus medizinischer Indikation warnte K.H. BAUER

eindringlich und immer wieder in den Jahren 1937 bis 1949 (11, 12,13,109,110). Seit 1939 war man daher im Gebrauch des Thorotrasts zurückhaltender (110) und verwendete es seit 1948 in Westdeutschland überhaupt nicht mehr (44,45). In Mitteldeutschland wurde das Präparat bis 1951 zwar noch zugelassen, aber nicht mehr neu hergestellt (36). In außerdeutschen Staaten wurde es jedoch erst später aus dem Verkehr gezogen. VERHAAK berichtete, daß in Holland noch 1956 cerebrale Arteriographien mit Thorotrast vorgenommen wurden und bis zum Jahre 1958 weitere neuroradiologische Untersuchungen mit diesem Präparat üblich waren (122).

Fragestellung

Durch die zahlreichen Thorotrastinjektionen während eines Zeitraumes von fast zwanzig Jahren haben wir heute die Möglichkeit nach zwanzig- bis vierzigjähriger Induktionszeit die Spätschäden nach Dauereinwirkung schwach ionisierender Strahlen auf lebendes Gewebe zu beurteilen. Es wurden mit der Thorotrastanwendung am Menschen ungewollte und damals nicht absehbare Experimente vorgenommen, deren Aussagefähigkeiten durch Tierexperimente nicht hätten erreicht werden können. Wir möchten mit der vorliegenden Arbeit einen Beitrag zur Frage der Spätschäden, insbesondere zur Carcinogenese nach Thorotrastapplikation, leisten. Wir stützen uns dabei auf unsere eigene Kasuistik und die Berichte anderer Autoren.

Kasuistik

In den letzten zehn Jahren wurden in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Marburg und in der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Remscheid 20 Fälle mit nachweisbaren Thorotrastablagerungen beobachtet (Zusammenstellung der Fälle Tabelle 2a und 2b, Seite 21 und 22). Die Laboratoriumsbefunde dieser Patienten wurden in Tabelle 1, Seite 20 zusammengefaßt.

Bei einem Patienten wurde ein Lebercarcinom diagnostiziert (Fall 1). Autoptisch wurde der Befund bestätigt. Bei einem anderen Patienten (Fall 2) wurde anläßlich einer klinischen Untersuchung ein Plasmocytom festgestellt. Im einzelnen ist zu den beiden Fällen zu berichten:

Fall 1:

A.H., 49 Jahre alt. Die Familienanamnese war unauffällig. Der Patient war bis zu seinem 23. Lebensjahr nie ernstlich krank gewesen. Im Jahre 1939 hatte er bei der Wehrmacht einen Unfall erlitten, wobei ein subdurales Haematom operativ entfernt wurde. 1941 wurde nach Carotisangiographie mit Thorotrast eine Nachoperation notwendig. 1956 wurde der Patient erstmals wieder stationär nach einem Autounfall wegen Milzprellung behandelt. Am 18.7.1966 wurde der Patient mit akuten rechtsseitigen Oberbauchschmerzen in unsere Klinik eingewiesen. Die Leber war handbreit vergrößert und röntgenologisch fanden sich typische Thorotrastschatten in Leber, Milz und in den paraportalen Lymphknoten. Am 1.8.1966 wurde eine Probelaparotomie durchgeführt. Im Operationsbericht wurden bis handtellergroße Krebsnester in beiden Leberlappen beschrieben. Am 8.9.1966 verstarb der Patient. Die Autopsie bestätigte die Diagnose einer diffusen Carcinomatose der Leber bei Thorotrastspeicherung in Leber und Milz.

Fall 2:

K.H., , 53 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Mit 11 Jahren hatte der Patient eine Starkstromverletzung erlitten. 1942 erfolgte die Operation eines Hirntumors und Carotisangiographie. Nach der Operation traten Gesichtsfeldausfälle auf. 1963 kam der Patient in unsere Beobachtung wegen eines Schulterarmsyndroms. Dabei wurde ein Gamma-Plasmocytom mit generalisierten, osteolytischen Herden im Skelettsystem festgestellt. Darüber hinaus bestehen eine fixierte Hypertonie, eine ausgeprägte, generalisierte Arthrosis deformans, eine homonyme Hemianopsie und coronare Minderdurchblutung. Röntgenologisch fanden sich Thorotrastablagerungen in der Leber und Milz.

Bei einer Gruppe von fünf Patienten fanden sich chronische Erkrankungen ohne Nachweis eines Geschwulstleidens. In vier Fällen (Fall 3,4,5,6) handelte es sich um chronische Leberparenchymschädigungen, wie Fibrosen und Cirrhosen. Bei Fall 7 wurde durch den Druck eines Thorotrastoms auf den Sympathicus ein Horner'sches Syndrom entwickelt. Im einzelnen ist zu berichten:

Fall 3:

L.A., , 52 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Seit dem 20. Lebensjahr leide die Patientin an Bronchialasthma. 1946 sei bei ihr ein gutartiger Hirntumor operiert worden. Damals wurde eine Carotisangiographie mit Thorotrast durchgeführt. 1963 wurde bei ihr eine postnekrotische Lebercirrhose festgestellt. Bei der letzten Untersuchung ließen die Leberfunktionsproben keine Aktivität des Umbauprozesses mehr erkennen. Lediglich die GOT war mit 18,2 mU/ml minimal erhöht. Thorotrastablagerungen konnten röntgenologisch in Leber, Milz und in den paraportalen und

paraaortalen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Fall 4:

K.F., , 62 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Bei der bis 1946 gesunden Patientin wurde damals ein Kleinhirnbrückentumor entfernt. Vor der Operation war eine Carotisangiographie mit Thorotrast durchgeführt worden. Jetzt bestanden klinisch ein uns seit Jahren bekannter Hypertonus, eine linksseitige periphere Facialis- und Accessoriusparese und eine Trigeminusplegie. Die Facialisparese hatte inzwischen eine Keratitis e lagophthalmo verursacht. Außerdem wurde ein leichterer chronischer Leberschaden diagnostiziert. Röntgenologisch konnte Thorotrast als Paravasat im Bereich der linken Carotis sowie als typische Einlagerung in Milz, Leber und in den paraportalen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Fall 5:

Lg.A., , 57 Jahre alt. Familienanamnese unbekannt. Als Kind habe sie Masern, Diphtherie und rezidivierend Anginen gehabt. 1936 bekam die Patientin erstmals tetaniforme Krämpfe und wurde deswegen 1937 in einer Nervenklinik einer Carotisangiographie unterzogen. Nach Einstellung mit AT 10 blieb die Patientin völlig beschwerdefrei. Neben der latenten Tetanie bei primärem Hypoparathyreoidismus hat sich inzwischen eine leichte Niereninsuffizienz mit einer renal bedingten Anaemie ausgebildet. Thorotrastablagerungen wurden röntgenologisch in Leber, Milz und den portalen Lymphdrüsen gesehen. Die Leberfunktionsproben und die übrigen Laboratoriumsbefunde sprechen für eine Leberfibrose. Ein Verdacht einer Tumorerkrankung ergab sich nicht.

Fall 6:

Sz.A., , 65 Jahre alt. Die Familienanamnese bietet keine Besonderheiten. 1940 wurde nach doppelseitiger Carotisangiographie ein Hirntumor operativ entfernt. Die Patientin steht seit über zehn Jahren in klinischer Beobachtung. Es zeigte sich jedesmal eine mittelgradige Senkungsbeschleunigung, eine leichte Anaemie und die Leberfunktionsproben lagen immer deutlich im pathologischen Bereich. Ein Tumorleiden konnte bei den zahlreichen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Es ließen sich röntgenologisch und durch Aktivitätsmessungen Thorotrasteinlagerungen in Leber, Milz und den paraportalen Lymphdrüsen nachweisen.

Fall 7:

P.E., , 33 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Die Patientin sei nie ernstlich krank gewesen. Aus nicht bekannten Gründen wurde wahrscheinlich vor 1945 ein Carotisangiogramm angefertigt. 1964 stellte sich die Patientin in unserer Klinik vor, weil sich bei ihr ein Horner'sches Syndrom links entwickelt hatte. Entlang der linken Carotis konnte ein derber Strang getastet werden. Die Bestimmung der Impulsraten ergab eine deutliche Erhöhung über der linken Carotis mit einer Impulsrate von 405 Imp./Min. Über der Leber wurden 90 Imp./Min. und über der Milz 40 Imp./Min. gemessen. Ein Anhalt für eine organische Erkrankung bestand nicht.

Bei den 13 folgenden Fällen ergab sich nie ein Anhalt für eine mit der Thorotrastinkorporation in Zusammenhang stehende organische Erkrankung. Die Thorotrastspeicherungen wurden bei

ihnen als Zufallsbefunde erhoben. Aktivitätsmessungen wurden nur im Fall 8 vorgenommen. Einzelheiten können aus der Fallbeschreibung entnommen werden.

Fall 8:

Sch.H., , 56 Jahre alt. Familienanamnese unbekannt. 1947 wurde die Patientin aus unbekannten Gründen linksseitig carotisangiographiert. Bei der klinischen Untersuchung konnten röntgenologisch zufällig Thorotrastablagerungen in der Leber nachgewiesen werden. Durch Photoscanning wurde der Befund bestätigt. Nach den Messungen des Institutes für Biophysik in Homburg entspricht das Meßergebnis einer Injektionsmenge von 10 ml Thorotrast. Ein krankhafter Befund konnte nicht erhoben werden.

Fall 9:

D.A., , 60 Jahre alt. Die Mutter der Patientin soll gemütskrank gewesen sein und im Alter von 54 Jahren Selbstmord begangen haben. Der Vater habe an multipler Sklerose gelitten. Die Patientin ist uns seit vier Jahren bekannt und war bis zu ihrem 39. Lebensjahr nie ernstlich krank. 1946 waren bei ihr erstmals Jackson-Anfälle aufgetreten. Nach einer linksseitigen Carotisangiographie wurde damals ein Menipgeom entfernt. Seither besteht eine rechtsseitige Peroneusparese. Die Leberfunktionsproben liegen alle im Bereich der Norm. Es besteht kein Anhalt für eine Tumorerkrankung. In Leber, Milz und paraportalen Lymphknoten konnten Thorotrastablagerungen röntgenologisch nachgewiesen werden.

Fall 10:

B.E., , 52 Jahre alt. Familienanamnese unbekannt. 1943 wurde nach einer Kriegsverletzung eine Carotisangiographie durchgeführt. Bei der letzten klinischen Untersuchung 1962 konnte kein krankhafter Befund erhoben werden. Es bestand eine leichte vegetative Dystonie. Als Zufallsbefund sah man bei der Röntgenuntersuchung Thorotrastdepots in der Leber und Milz.

Fall 11:

J.W., , 45 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Bis auf eine Granatsplitterverletzung in der rechten Poplitea im Jahre 1942 war der Patient nie ernstlich krank gewesen. Damals hatte sich als Folge der Verwundung ein Aneurysma der rechten Poplitea ausgebildet. Es wurde deshalb zweimal eine rechtsseitige Femoralisangiographie vorgenommen. 1943 mußte der rechte Unterschenkel wegen Ernährungsstörungen amputiert werden. Es bestand bei der letzten gutachterlichen Untersuchung ein leichtes Asthma bronchiale ohne wesentliche Beeinträchtigung der Lungenfunktion und eine leichte Hypertonie. Thorotrastablagerungen konnten röntgenologisch in der Leber nachgewiesen werden.

Fall 12:

R.E., , 43 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Mit 17 Jahren habe die Patientin eine Nierenbeckenentzündung durchgemacht, sonst sei sie immer gesund gewesen. 1947 sei während der ersten Schwangerschaft (mens V) ein Hirntumor, wahrscheinlich ein Menigeom, entfernt worden. Damals erfolgte eine Carotisangiographie. Bei der letzten klinischen Untersuchung wurde außer einem seit Jahren bestehenden Hypertonus kein krankhafter Befund erhoben. Thorotrastablagerungen in Leber und Milz, sowie in einem

am unteren Milzpol gelegenen Lymphknoten sind röntgenologisch nachgewiesen worden.

Fall 13:

H.H., , 41 Jahre alt. Die Patientin ist hochgradig debil. Die Anamnese ist uns unbekannt. Es besteht ein Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom. 1938 und 1939 wurde jeweils eine Carotisangiographie in einer Universitätsnervenklinik vorgenommen. Die Patientin wurde im Rahmen einer Konsiliaruntersuchung von der Poliklinik mitbetreut. Thorotrastablagerungen konnten röntgenologisch in der Milz nachgewiesen werden. Klinisch bestand sonst keine organische Erkrankung.

Fall 14:

F.K., , 67 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. 1936 wurde die bis dahin gesunde Patientin aus nicht bekannten Gründen in einer Nervenklinik einer Carotisangiographie unterzogen. In den letzten vier Jahren steht die Patientin unter klinischer Beobachtung. Außer einem altersbedingtem Emphysem läßt sich kein Anhalt für eine ernsthafte Erkrankung gewinnen. Thorotrastablagerungen wurden vom Röntgenologen in Leber, Milz und paraportalen Lymphknoten beschrieben.

Fall 15:

Sch.A., , 67 Jahre alt. Die Mutter soll an einem Carcinom verstorben sein und eine Schwester im Coma diabeticum. Psychische Erkrankungen sollen in der Familie nicht bekannt gewesen sein. Die Patientin hatte 1937 und 1944 Depressionen und war deswegen in psychiatrischer Behandlung. 1949 wurde in einer Nervenklinik eine Carotisangiographie durchgeführt. Es besteht jetzt ein nicht-

insulinbedürftiger Diabetes mellitus, eine diabetogene Fettleber und ein Hypertonus. Eine bösartige Erkrankung läßt sich bisher nicht feststellen. Es fand sich röntgenologisch eine Thorotrastspeicherung in der Milz.

Fall 16:

Sch.E., , 37 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Wurde im Rahmen einer Konsiliaruntersuchung in der Poliklinik vorgestellt. Es fand sich bei der klinischen Untersuchung ein ausgedehntes Thorotrastdepot an der rechten Halsseite. 1943 war wegen Verdacht auf einen Hirntumor eine rechtsseitige Carotisangiographie durchgeführt worden. Die Untersuchung ergab weiter keinen Anhalt für eine organische Erkrankung.

Abb. 1. Thorotrastdepot im para- und perivasalen Gewebe der rechten Carotis (Fall 16).

Fall 17:

P.P., , 65 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Wurde zur Durchuntersuchung wegen Flatulenzbeschwerden in der Poliklinik 1965 vorgestellt. Dabei wurden als Zufallsbefund röntgenologisch Thorotrasteinlagerungen in Leber, Milz und paraportalen Lymphknoten festgestellt. Ort, Zeitpunkt und Anlaß der Thorotrastinjektion waren nicht mehr feststellbar, sie dürfte jedoch mindestens 17 Jahre zurück liegen, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß in Deutschland nach 1948 kein Thorotrast mehr verwendet wurde.

Fall 18:

F.L., , 33 Jahre alt. Die Mutter der Patientin war an einem dekompensierten Herzvitium verstorben. Ihre sechs Geschwister seien gesund. 1939 wurde bei ihr eine Carotisangiographie wegen Halbseitenlähmung nach Scharlach vorgenommen. 1948/49 wurde sie nochmals in einer Nervenklinik einer Carotisangiographie unterzogen. Die Angaben sind nicht mehr überprüfbar. 1952 erfolgte Cholecystektomie wegen Cholelithiasis. 1954 wurde eine Relaparotomie wegen Verwachsungsbeschwerden durchgeführt. 1965 wurde sie wegen einer linksseitigen Oberschenkelthrombophlebitis mit Marcumar eingestellt. Gleichzeitig wurde sie wegen einer Trichomonadenkolpitis behandelt. Es ergab sich kein Anhalt für ein Malignom. Thorotrastablagerungen fanden sich in der Milz, in der Leber und sehr deutlich in den paraportalen Lymphknoten (siehe Abb. 2).

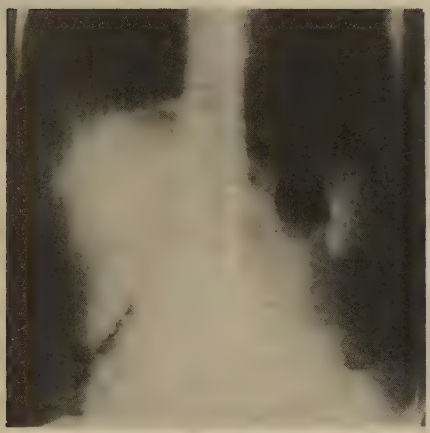

Abb. 2. Netzförmige Thorotrastschatten in Leber und Milz. Deutliche Darstellung der paraportalen Lymphknoten (Fall 18).

Fall 19:

M.P., 51 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. Der Patient sei bis 1942 nie ernstlich krank gewesen. Damals wurde ein Aneurysma der A. subclavia dextra operiert. Vor und nach der Operation wurden jeweils Thorotrastangiographien durchgeführt. Es ließen sich während der klinischen Untersuchung Thorotrasteinlagerungen in der Leber, der Milz und den paraportalen Lymphdrüsen nachweisen. Ein Anhalt für eine organische Erkrankung ergab sich nie.

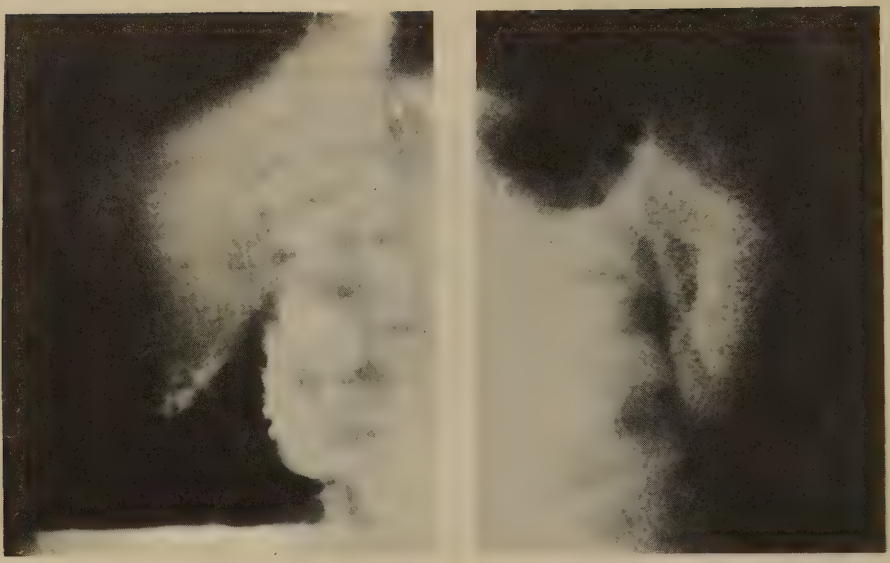

Abb. 3. Typische, netzförmige Ablagerungen von Thorotrast in Leber, Milz und paraportalen Lymphknoten (Fall 19).

Fall 20:

O.K., , 59 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig. 1945 war akut eine temporäre motorische Aphasie aufgetreten. 1946 kam es ebenfalls akut zu einer rechtsseitigen Hemiplegie. Deshalb wurde damals eine Carotisangiographie vorgenommen. Der Patient steht seit 1957 in poliklinischer Beobachtung, ohne daß sich jemals ein Anhalt für ein Tumorleiden bot. In Leber, Milz und in den paraportalen Lymphknoten sind Thorotrastablagerungen röntgenologisch nachgewiesen worden.

Auf die Abbildungen der Röntgenbefunde aller Patienten haben wir verzichtet, weil es technisch schwierig ist, die oft feinen Strukturen in Photographien umzusetzen.

BESPRECHUNG

Physikochemie des Thorotrats

Thorotrast ist eine kolloidale Lösung aus 25% Thoriumdioxyd, 20% Dextrin und 0,15% Methyl-p-hydrobenzoat (25). Es enthält in einem Milliliter 0,22 g Thorium (109). Das Thorium hat eine besondere Affinität zum sog. Aschoff'schen retikuloendothelialen System, wo es hauptsächlich gespeichert wird. Der Speicherungsvorgang beginnt 30 Minuten nach der Applikation (59). Zerfallsprodukte des Thoriums, insbesondere das Thorium X werden bereits eine Stunde nach Applikation zu 33% und nach 24 Stunden sogar zu 64% und mehr im Knochenmark abgelagert (110).

Die Ausscheidung aus dem Körper ist so gering, daß sie rechnerisch nicht ins Gewicht fällt. Der Mechanismus der Thorotrastelimination ist noch hypothetisch. Man nimmt an, daß thorotrasthaltige RES-Zellen aus dem Gewebsverband gelöst werden und mit dem Blut in die Lungen gelangen. Dort sollen sie von den Alveolarepithelien zunächst phagocytiert werden. Die mit Thorotrast beladenen Phagocyten lösen sich aus dem Zellverband und können anschließend ausgehustet werden (36). In gleicher Weise soll auch ein Teil über die von Kupffer'schen Sternzellen via

Name	BSG	Hb%	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Elektrophorese
1. A.H.	65/94	76	4,21	6.6oo	Albumine 37,5% γ-Globuline 26%
2. K.H.	104/148	54	2,24	2.ooo	γ-Globuline 54% Ges.-E.W. 9,82g%
3. L.A.	7/20	84	4,o	5.1oo	γ-Globuline 30%
4. K.F.	2/6	88		5.3oo	
5. Lg.A.	38/70	72	3,88	5.4oo	γ-Globuline 27%
6. Sz.A.	33/60	82	4,3	6.7oo	normal
7. P.E.	12/20	81	3,94	4.6oo	normal
8. Sch.H.	11/20	78	3,9	4.ooo	normal
9. D.A.	21/47	87	4,42	4.3oo	normal
10. B.E.	5/9	86	4,5		normal
11. J.W.	11/30	92	4,9	6.ooo	normal
12. R.E.	12/29	82	4,2	4.7oo	normal
13. H.H.	10/24	88		5.1oo	normal
14. F.K.	20/43	85	4,29	6.4oo	β-Globuline 16%
15. Sch.A.	18/37	84	4,21	6.7oo	normal
16. Sch.E.	7/16	84	4,24	6.7oo	normal
17. P.P.	2/7	1oo		6.5oo	normal
18. F.L.	10/19	70	3,8	7.2oo	normal
19. M.P.	12/21	1oo	4,9	8.1oo	normal
20. O.K.	1/4	1oo	4,7	8.ooo	normal

Tabelle 1: Laboratoriumsbefunde der eigenen Beobachtungsfälle

Name	Alter Sex	Applikationsjahr	Applikationsart	L tenzzeit	Thorotrastose
1. A.H.	49 m	1941	Carotisangiographie	25	Leber-Ca. mit typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.
2. K.H.	53 m	1942	Carotisangiographie	22	Gamma-Plasmocytom, typ. Ablagerungen in Leber und Milz.
3. E.A.	52 w	1946	Carotisangiographie	18	Postnekr. Lebercirrhose mit typ. Ablagerungen in Leber und Milz
4. K.F.	62 w	1946	Carotisangiographie	20	Paravasat, typ. Einlagerungen in Milz u. Lymphknt., chron.Leberschad.
5. Lg.A.	57 w	1937	Carotisangiographie	30	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. Lymphknt., Leberfibrose.
6. Sz.A.	65 w	1940	Carotisangiographie	27	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. Lymphknt., chron. Leberschaden.
7. P.E.	33 w	vor 1945	Carotisangiographie	20	Paravasat, Horner'sches Syndrom, typ. Ablagerungen in Leber u. Milz.
8. Sch.E	56 w	1947	Carotisangiographie	19	Typ. Ablagerungen in der Leber.
9. D.A.	66 w	1946	Carotisangiographie	20	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz und paraportalen Lymphknt.
10.B.E.	52 m	1943	Carotisangiographie	19	Typ. Ablagerungen in Leber und Milz

Tabelle 2a: Zusammenstellung der eigenen Beobachtungsfälle

Name	Alter Sex	Applikationsjahr	Applikationsart	Latenzzeit	Thorotrastose
11. J.W.	45 m	1942	Femoralisangiographie	22	Typ. Ablagerungen in der Leber
12. R.E.	43 w	1947	Carotisangiographie	19	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.
13. H.H.	41 w	1938 u. 39	Carotisangiographie	27	Typ. Ablagerungen in der Milz
14. F.K.	67 w	1936	Carotisangiographie	30	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.
15.Sch.A.	67 w	1949	Carotisangiographie	16	Typ. Ablagerungen in der Milz
16.Sch.E.	37 m	1943	Carotisangiographie	19	Paravasat an der rechten Carotis
17. P.P.	61 w	1948 ?	Carotisangiographie	17 ?	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz und paraport. Lymphknt.
18. F.L.	33 w	1939 u. 48	Carotisangiographie	26	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.
19. M.P.	51 m	1942	Carotisangiographie	24	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.
20. O.K.	59 m	1946	Carotisangiographie	20	Typ. Ablagerungen in Leber, Milz u. paraport. Lymphknt.

Tabelle 2b: Zusammenstellung der eigenen Beobachtungsfälle

Gallenblase über den Darm ausgeschieden werden (36). Eine weitere Eliminationsmöglichkeit über die Nierenepithelien mit dem Urin wird ebenfalls in Betracht gezogen (36).

Das im Thorotrast enthaltene Thoriumisotop $^{232}_{90}Th$ ist das Ausgangselement der Thoriumzerfallsreihe. Als Endprodukt des Zerfalls entsteht inaktives Thoriumblei mit dem Atomgewicht 208. Wie alle Zerfallsprodukte sind die auf dem Wege der radioaktiven Umwandlung entstehenden Elemente wiederum radioaktiv, so daß der Zerfall bis zum inaktiven Blei unaufhaltsam abläuft (64). Die Zerfallsreihe des Thoriums wird in einer Tabelle nach MATTAUCH - FLÜGGE dargestellt, die hier von SCHWAIGER übernommen wird.

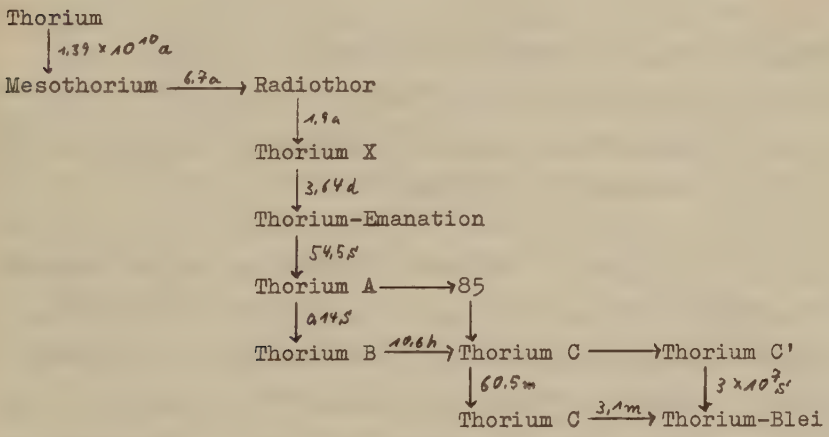

Abb. 4. Thoriumzerfallsreihe (Nach Mattauch-Flügge)
Übernommen von M.Schwaiger.

Halbwertszeiten: a Jahre; d Tage; h Stunden;
m Minuten; s Sekunden.

Senkrechte Reihe: alpha-Strahler, waagerechte Reihe:
beta-Strahler.

Wegen der längeren Halbwertszeit und der dadurch bedingten biologischen Wirksamkeit kommen dem Mesothorium und den Thorium X eine besondere Bedeutung in der Therapie zu (110). Für unsere Fragestellung ist wichtig zu wissen, daß SCHWAIGER bei Messungen von Thorotrastablagerungen in fibrösen Schwielengeweben Meßwerte von 30 bis 100 r/die (berechnet für 0,1 g Thorium pro cm^3 Gewebe) erzielte. 30 r/die entsprechen bereits der 100-fachen, offiziellen Toleranzdosis (0,3 r/die) und der 700-fachen, als gefahrlos erachteten Dauerbelastungsdosis.

Inkorporationswege des Thorotrasts

Wegen der genannten Eigenschaften fand das Thorotrast eine ausgedehnte klinische Anwendung und wurde von KUHLENDAHL zur cerebralen Arteriographie selbst 1949 noch als Mittel der Wahl empfohlen, ungeachtet der damals bereits viel diskutierten cancerologischen Bedeutung des Isotops.

Das Thorotrast wurde intravasal, intrakavitär und bei fehlerhafter Injektion auch paravasal in den Organismus eingebracht (11,12,36). Intravasal wurde es intraarteriell oder intravenös injiziert oder zur Darstellung der Lymphgefäße angewandt. Intrakavitär konnte es zur Röntgendarstellung natürlicher wie auch pathologischer Kavitäten, wie z.B. einer Empyemresthöhle, Verwendung finden. Nach fehlerhafter Injektion oder nach Perforation brüchiger Gefäße durch zu hohen Injektionsdruck bahnte sich das Kontrastmittel seinen Weg in die Gefäßscheiden oder in die paravasalen interstitiellen Räume. Es ergaben sich insgesamt folgende Anwendungsmöglichkeiten:

Arteriographie
Venographie
Lymphographie
Aortographie
Hepatolienographie
Angiokardiographie
Encephalographie
Cystographie
Uterographie
Colpohysterosalpingographie
Pulmoradiographie
Cholangiographie
Fistulographie
Mammographie
Neurographie
Myelographie
Tonsillographie
Vasoepididymographie
Spermatographie

Thorotrastosen

Das Problem des ätiologischen Zusammenhanges zwischen Thorotrastinkorporation und Tumorentstehung erscheint nach Sichtung der Literatur durchaus nicht eindeutig. Weitere Unklarheiten bestehen in bezug auf die pathogenetische Entwicklung der histologischen Erscheinungsformen der Thorotrastosen. So finden wir z.B. die Reihenfolge des Auftretens der verschiedenen, uns bekannten feingeweblichen Strukturen nicht einheitlich beschrieben. Außerdem scheint insofern eine organspezifische Reizbeantwortung des Gewebes auf die Thorotrasteinwirkung vorzuliegen, als nämlich das indifferente, peri- und paravasculäre Bindegewebe sich histologisch als sehr reaktionsfreudig zeigt, während die verschiedenen hochdifferenzierten und empfindlichen Parenchyme in ihren epithelialen Anteilen zumindest sehr reaktionsträge sind. Wir selbst können zur Pathohistologie der Thorotrastosen keinen klärenden Beitrag leisten und beschränken uns darauf, die jeweils überwiegenden Ansichten der Autoren zu referieren. Viele Thoro-

trastforscher stellen den "fibrogenetischen Effekt" - der Ausdruck wurde von GAUS geprägt - des Thorotrasts in den Vordergrund. Andere beschreiben mehr eine granulomatöse Entzündung als primäre Antwort des Gewebes auf die Thorotrastreizung (SCHWAIGER).

Sehen wir uns zunächst als einfachste Form einer Thorotrastose das sog. Thorotrastom an. BECKER, der aus dem Gebiet der Oto-Rhino-Laryngologie viele Thorotrastome sorgfältig untersucht hat, beschreibt sehr eingehend die Pathohistologie. Gelegentlich gelangt nach paravasaler Injektion oder nach Reflux aus dem Stichkanal, wie das jedoch nur ausnahmsweise möglich ist, Thorotrast in das peri- und paravasale Gewebe. Dort bewirkt dieses im Laufe von "Monaten bis Jahren" (14) örtlich die Entstehung eines derben, harten Bezirkes, der als Thorotrastom oder manchmal auch als Thorotrastgranulom bezeichnet wird.

Bei der Entstehung eines solchen Granuloms treten im Sichtfeld des Mikroskops nacheinander vier charakteristische histologische Stadien auf. Die erste gewebliche Reaktion auf die Thorotrastinfiltration besteht in einer echten Fremdkörperreaktion. Es kommt nach grobdisperser Thorotrastverteilung im Gewebe zu einer heftigen Zellaktivität. Histiocyten phagocytieren die Thorotrastteilchen und speichern sie in großen runden oder spindelförmigen Zellen (14,104,124 u.a.). Manche Autoren beschreiben auch spezifische Thorotrastphagocyten, die als den Gaucher'schen Zellen ähnlich sehende Schaumzellen geschildert werden (WEYENETH). Andere wieder bestreiten das Vorkommen solcher Sonderformen (14,104,124). Gleichzeitig kommt es neben der zelligen Infiltration und Phagocytose zur Bindegewebsvermehrung, zur Schwielen-

bildung. In der zweiten Phase wird eine starke Kernverklumpung der Phagocyten deutlich. Unter dem Einfluß der cytotoxischen Wirkung des Thorotrasts (127) gehen die Speicherzellen durch Pyknose zugrunde. In der dritten Phase finden wir das durch Zelluntergang frei gewordene Thorotrast eingebettet in gefäßarmes, hyalines Bindegewebe oder frei in Lymph- und Gewebsspalten liegend. In der letzten Phase sehen wir Nekrosen und Verkalkungen. Die Gefäße sind teilweise obliteriert oder durch Intimawucherungen stark stenosiert (14,104,124).

WACHSMUTH hat versucht, den zeitlichen Ablauf zu determinieren und hat ein fünf Jahre altes Thorotrastom dreimal im Abstand von 12 und 4 Wochen feingeweblich analysiert. Dabei konnte er feststellen, daß zwischen dem Erscheinungsbild der ersten und dritten Phase drei Monate und zwischen der dritten und vierten Phase ein Monat lagen. Es ist demnach anzunehmen, daß die erste Phase - also die Infiltrations- und Phygocytosephase - trotz heftiger Zellaktivität Jahre beansprucht, während die Weiterentwicklung zur Gewebsnekrose und Calcifizierung relativ rasch abläuft.

Die Frage bleibt offen, ob nicht, wie SCHWAIGER (110) es annimmt, zunächst die örtliche Entzündung mit zelliger lympho-leukocytärer Infiltration, entzündlichem Ödem, Nekrose und Bindegewebsneubildung als primäre Reizbeantwortung des akuten oder subakuten Fremdkörperreizes gelten müssen. Dann wäre der oben beschriebene Phasenablauf als unspezifische Thorotrastwirkung anzusehen und erst Spätveränderungen als Folge der Radioaktivität zu deuten (109,110). Mit dieser Auffassung stimmen nicht alle Autoren überein. So glauben einige, daß die Nekrose bereits als typische Folge der radioaktiven Wirkung zu erkennen sei, "weil

sich eine andere Erklärung nicht finden lasse" (Wachsmuth) (124,104). Die Bindegewebsvermehrung, d.h. die Schwielenbildung soll dabei nicht auf eine Steigerung der Fibroblastentätigkeit zurückzuführen sein, sondern diese wird als Folge der Entzündung mit Eiweißausfällung, das durch schleichenden Gewebezerfall frei wird, und durch Hyalinisierung für möglich gehalten (104). WACHSMUTH jedoch fordert, das selbst die Bindegewebsvermehrung thorotrastspezifisch sein müsse. Denn es handelte sich nicht - da Gefäßregenerate fehlen - um ein Organisationsgewebe. Man findet also nicht einmal ein einheitliches Konzept bei dieser relativ einfachen Gewebsreaktion und versucht dennoch das Thorotrast bei den komplexeren Abläufen der Cancerisierung als obligat carcinogen zu beweisen! In der Regel erlauben die histologischen Bilder keine zeitliche Einordnung. Das liegt daran, daß wir in der Klinik nur mit älteren Thorotrastomen Berührung erlangen, bei denen sich die Erscheinungsformen mischen. Wir sehen daher gewöhnlich nebeneinander Charakteristika aller vier Phasen.

Die Organveränderungen spielen sich primär nicht am Epithel, sondern am Stützgewebe ab und zwar analog zu den bei den Thorotrastomen bereits beschriebenen Reaktionen. Da die mesenchymalen Anteile der Leber, der Milz, des Knochenmarks und der Niere durch Bau und Funktion besondere anatomische Merkmale tragen, prägt sich auch die Organthorotrastose als organspezifisches Bild, obwohl ihr streng genommen keine an die parenchymzelluläre Eigenart des Organs gebundene Veränderung voraus geht. Andererseits erhält hierdurch die Skepsis in bezug auf die thorotrastinduzierte Krebsentstehung zumindest für alle epithelialen Tumoren ein wichtiges Argument. Die Frage ist wie kann ein epithelialer Kreb

entstehen, wenn das Epithel durch die einwirkende äußere Noxe nicht sichtbar geschädigt wird? Im Hinblick auf die Leber schreibt GEHRMANN: "Als Späteffekt einer Thorotrasteinwirkung ist die Stützgewebsfibrose des reticuloendothelialen Systems mit konsekutiver Parenchymschädigung zu erwähnen". Es entspricht den pathohistologischen Befunden, daß man selten, und wenn, dann nur geringe Veränderungen am Epithel sieht. Meistens bestehen diese in einer feinkörnigen Thorotrastaufnahme. Die Thorotrastspeicherung leitet also bei den Thorotrastomen wie bei den Organthorotrastosen den reaktiven Prozeß ein, sie ist Voraussetzung (BRUNNER). Es sind Beweise dafür vorhanden, daß der Speicherung eine Bindung des Thorotrasts an eine bestimmte Globulinfraktion vorausgehen muß (36,127). Besonders dicht gelagert findet man die Thorotrastpartikelchen in den zentralgelegenen von Kupffer'schen Sternzellen phygocytiert. Mit der Zeit wird jedoch eine Verlagerung der thorotrastbeladenen Phygocyten von der Zentralregion in die Glisson'schen Felder und dort speziell in die Nähe der Arterien, Venen und Gallengänge bemerkt. Zu diesem Zeitpunkt findet man auch keine Riesenzellen mehr, die in früheren Stadien häufig beschrieben werden (36). Die Verlagerung des Thorotrasts vom Läppchenzentrum in die Peripherie stellt man sich so vor, daß sich die von Kupffer'schen Sternzellen aus dem Endothel-Verband lösen und mit dem Blut in die Glisson'schen Felder geschwemmt werden (36). Dem widerspricht jedoch nach Meinung von HIERONYMI die Tatsache, daß im peripheren Blute Thorotrast nie nachweisbar ist. Er ist daher der Ansicht, daß der Transport durch ein pericapilläres Gitterfasernetz zu den Glisson'schen Feldern eine aktive Zelleistung der histiocytären Elemente darstellt. Als

weiteres Phänomen wird von NAEGELI (zit.n.60) durch intraoperative Strömungsversuche bewiesen, daß der linke Leberlappen - bedingt durch die Winkelstellung der Pfortaderabgänge - vorwiegend Milzblut empfängt und dadurch die Speicherung von Thorotrast im rechten Leberlappen intensiver ist. Wir können an Hand unserer zahlreichen Röntgenaufnahmen keine quantitativen Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Lappen in bezug auf die Thorotrastdichte bestätigen. Es erscheint jedoch für möglich, daß man mit autoradiographischen Messungen oder anderen Methoden vielleicht doch Seitendifferenzen feststellen könnte. Nach einmaliger Ansammlung des Thorotrasts in der Läppchenperipherie setzt von dort aus die schon bekannte Bindegewebsvermehrung ein. Diese überschießt jetzt, durchwandert strangartig die Leberläppchen and "erdrosselt" förmlich die Leberzellen. Es entsteht so ein Bild, das sehr stark an eine Cirrhose erinnert. Allerdings kommt es nicht zur Regeneratbildung oder zu Gallengangswucherungen. BRUNNER bezeichnet diesen Zustand als Leberdystrophie, v.ALBERTINI (zit.n. 75 und 25) als Dystrophia lenta, weil der Prozeß langsam und unaufhaltsam weiter läuft. RÖSSLE (zit.n. 75) hat die Benennung "ungewöhnliche Leberfibrose" gewählt. GEHRMANN spricht von der Radiodystrophie der Leber, wobei dieser also schon einen ätiologischen Hinweis in die Bezeichnung legt.

In der Milz ist der Vorgang ähnlich. Es kommt zur Ablagerung und Speicherung von Thorotrast am Rand der Malphigischen Körperchen, in den Lymphfollikeln und den Retikulumzellen, wie in den Sinusendothelien. Die stärkste Ablagerung findet sich entlang der Trabekel. Die Folge davon ist Pulpazerstörung mit bindegewebigem Ersatz und Induration des Organes (25,36,127).

In der Niere soll sich Thorotrast als Ausfällung oder Präzipitat bei Abflußhindernissen und Strömungsverlangsamung im Becken und Kanalsystem niederschlagen (25,130). Die Ausfällung soll durch fermentativen Abbau der Schutzkolloide möglich sein (130). VERHAAK (122) bestreitet jedoch die Möglichkeit einer pelvinen Ablagerung. Er behauptet, daß die scheinbar in der Nierenbeckenwandung liegenden Thorotrastniederschläge in Wirklichkeit sinusoidale Ablagerungen seien. Das Kontrastmittel kann auf mehrere Wege in das Parenchym gelangen. Entweder findet sich ein pyelovenöser, pyelotubulärer oder pyelolymphatischer Reflux (25,36,127, 130 u.a.), oder es gelangt nach Verletzungen und Zerreißungen Kontrastmittel direkt ins Interstitium (122,130). Man spricht dann bei einem pyelointerstitiellen Überfluß von Efflux.

WEYENETH beschreibt in Analogie zu den bereits oben beschriebenen pathohistologischen Reaktionen drei Ablagerungsformen, die sich nach der Quantität des übergetretenen Kontrastmittels richten:

1. Ausflockung der Kontrastmittelsubstanz mit Niederschlag an der Pyelonwandung (Einwände dagegen wurden von VERHAAK erhoben, s.o.).
2. Ablagerung nach Reflux ins Parenchym, ins peripelvine und periureterale Gebiet. (Besonders durch die letztgenannte Ablagerung kommt es zu schwerster Abflußbehinderung infolge Uretereinengung mit allen Konsequenzen).
3. Subkapsuläre Ablagerung nach traumatischen Parenchymläsionen.

Aus der Anatomie resultieren wiederum ganz charakteristische Röntgenbilder, die hier nicht besprochen werden sollen. Histologisch treten je nach Schweregrad drei Formen mehr oder weniger

deutlich hervor. WEYENETH beschreibt in den leichtesten Fällen lediglich Sklerose des Interstitiums. Die Epithelien enthalten wie bei der Leber selten und nur vereinzelt Thorotrastkörnchen. Bei schweren Schäden kommt es zu intraparenchymatösen Ablagerungen im intrapapillären Interstitium, das selbst stark hyalinisiert. Dabei wurden auch Einlagerungen in die Tubuli und Glomeruli beschrieben mit teilweiser hyaliner Verödung der Glomeruli. In der Rinde bilden sich deutlich sichtbare Narbenzüge aus. Bei stärkster Imprägnation kann es sogar zum regelrechten keilförmigen Niereninfarkt, dem sog. Thorotrastinfarkt kommen.

Im Knochenmark wird Thorotrast in feiner Verteilung in Retikulumzellen gespeichert, kann sich aber auch extracellulär in Klumpen ansammeln oder perivasculär im Bindegwebe der Havers'schen Kanälchen. Dabei kommt es zur Atrophie und Nekrose der reticulären Markanteile, während im "übrigen das Bild einer Markhyperplasie mit Ausbildung unreifer Zellelemente entsteht" (HIERONYMI). HIERONYMI nimmt an, daß es sich bei den Knochenmarksinsuffizienzen um eine Kombination zwischen Zellbildungsstörung mit konsekutiver Markatrophie und gleichzeitig um eine Zellreifungsstörung mit partieller Markhyperplasie handelt. Obwohl auch HIERONYMI Auerbach'sche Stäbchenmyeloblasten und Monocyten beschreibt, ist er nicht der Ansicht, daß es sich hier um echte Leukosen handeln könnte. Dies, obwohl jene pathologischen Zellen von vielen Hämatologen als beweisend für "echte Leukosen angesehen werden" In der Tabelle 6 haben wir bewußt den Fall einer aplastischen Anämie, über den LABORDE berichtet, nicht aufgeführt, weil

es uns nicht möglich war, die Originalarbeit einzusehen und wir daherauch keine näheren Angaben zu der Krankengeschichte und dem Verlauf erhalten konnten.

Diskussion

Wir haben aus der Literatur und der Beobachtung unserer eigenen Fälle einen Überblick über insgesamt 219 Thorotrastträger gewonnen. 124 Fälle davon waren nachweislich an einer bösartigen Neoplasie erkrankt oder verstorben. Bei 82 Fällen konnte nach eingehender klinischer Untersuchung ein Malignomverdacht mit Sicherheit entkräftet werden. Bei 11 Fällen wurden Knochenmarksinsuffizienzen beobachtet. Ob die Tumorfälle und die Erschöpfungsreaktionen des Knochenmarks in einen Kausalzusammenhang mit der Thorotrastinkorporation gesehen werden können oder müssen, sei zunächst dahingestellt. Die Problematik der Beweisführung zwischen der Entstehung einer Gewebsneubildung und der Induktion durch ein Carcinogen wird an späterer Stelle noch erörtert werden.

GAUS schätzt die Zahl der noch lebenden Thorotrastträger in der ganzen Welt auf 50.000 bis 100.000. Allerdings unter der Annahme, daß Thoriumdioxyd nach dem Jahre 1948 in der Klinik keine Anwendung mehr fand. In außerdeutschen Staaten waren Thoriumpräparate bis 1958 noch gebräuchlich (VERHAAK), so daß man den Schätzwert als unterste Grenze annehmen muß. Wir halten ein weites Überschreiten der oberen Grenze des Schätzwertes durchaus für möglich. Die Herstellerfirma des Thorotrasts gibt auf wiederholte Anfragen bezüglich der Herstellungsmengen aus einsehbaren, wenn-gleich auch heute unverständlich erscheinenden Gründen keine

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Ort	Befund
1.	1942	Wohlwill	?	?	Hepatolienographie	?	Knochenmark	Akute Leukose
2.	1947	Mac Mahon	♀	70	"	12	Leber	Endothelzellsarkom
3.	1949	Zollinger	♂	64	Pyelographie	16	Nierenbecken	Spindelzellsarkom
4.	1950	Abrahamson	?	?	Hepatolienographie	16	Lunge	Alveolarzellcarcinom
5.	1950	Austoni	♂	47	Mammographie	12	Mamma	Carcinom
6.	1950	Rudolphi	♂	51	Dacryocystographie	35	Unterlid	Carcinom
7.	1951	Thomas*	?	?	Hepatolienographie	9	Leber	Gallengangscarcinom
8.	1952	Vögtlin	♂	47	Bronchofistulographie	18	Lunge	Plattenepithelcarcinom
9.	1952	Hofer	♀	64	Kieferhöhlenfüllung	10	Kieferhöhle	Plattenepithelcarcinom
10.	1953	Horta	♀	?	Carotisarteriographie	3	Leber	Endothelzellsarkom
11.	1953	Lüdin	♀	63	Hepatolienographie	14	Leber + Milz	Hämangioendotheliomatose
12.	1954	Matthes	♀	53	"	21	Leber	Gallengangscarcinom
13.	1954	Heitmann	♀	39	"	20	Gallengang	Adenocarcinom
14.	1954	Plenge	♀	54	Carotisarteriographie	6	Hals	Fibrosarkom
15.	1955	Tesluk	♂	54	"	14	Leber	Hämangioendotheliom
16.	1955	Frühling	♂	49	Femoralisarteriographie	12	generalisiert	Endotheliales angioplast. Sarkom
17.	1955	Scheibe	♀	60	Cöcalfistelfüllung	17	Peritoneum	Sarkom
18.	1955	Gros	♀	36	Kieferhöhlenfüllung	17	Kieferhöhle	Malphigisches Epitheliom
19.	1955	Lauche	?	?	Arteriographie	12	Leber	Leberzellcarcinom
20.	1956	Roberts	♀	45	Arteriographie	17	Gallengang	Carcinom
21.	1956	Grossiord	♂	54	Femoralisarteriographie	21	Leber	Adenocarcinom
22.	1956	Matthes	♂	46	Hepatolienographie	23	Leber	Gallengangscarcinom
23.	1956	Horta	♂	46	Arteriographie	22	Leber	Malignes Hämangioendotheliom
24.	1956	Caroli*	♂	58	"	24	Leber	Malignes Hämangioendotheliom
25.	1956	Hackenthal	♂	75	"	16	Lunge	Anaplastisches, brochog. Ca
26.	1956	Boemcke	♂	75	Pyelographie	?	Nierenbecken	Teils Adeno-, teils Plattenepithelcarcinom
27.	1956	Budin*	♂	43	Mammographie	17	Mamma	Carcinom
28.	1957	Budin	♀	65	Hepatolienographie	16	Colon	Carcinom
29.	1957	Brody	♀	43	Mammographie	17	Mamma	Carcinom
30.	1957	Federlin	♂	37	Carotisarteriographie	13	Leber	Prim. Leberzellcarcinom
31.	1957	"	♂	67	"	15	Rektum	Adenocarcinom mit Lebermetastasen
32.	1957	"	♀	45	Salpingographie	23	Ovar	Adenoides Carcinom
33.	1957	"	♂	51	Carotisarteriographie	6	Knochenmark	Subakut. myeloische Leukämie
34.	1957	"	♀	48	"	15	Knochenmark	Unreifzellige Leukose
35.	1957	Batzenschläger	♂	58	Arteriographie	11	Leber	Leberzellsarkom
36.	1957	Roth	♂	38	Bronchofistulographie	13	Bronchus	Carcinom
37.	1957	Wuketich	♂	70	Arteriographie	13	Pankreas u. Niere	Pankreascarcinom und Hypernephrom
38.	1957	Weiser	?	?	Lungenfistelfüllung	12	Bronchus	Carcinom
39.	1957	Jakob	♀	49	Pyelographie	23	Niere	Sarkom und Carcinom
40.	1957	Netousek	♀	52	Hepatolienographie	23	Knochenmark	Chron. myeloische Leukämie
41.	1957	Okinaka*	♀	40	?	11	Leber	Gallengangscarcinom
42.	1958	Verhaak	♀	43	Pyelographie	21	Niere	Adenocarcinom
43.	1958	"	♀	44	"	23	Niere	Carcinoma in situ
44.	1958	Hieronymi	♂	49	Arteriographie	15	Leber	Malignes Hämangioendotheliom
45.	1958	"	♂	61	"	16	Leber	Gallengangscarcinom
46.	1958	Gelzer	♂	68	Urethrovesiculographie	14	Samenblase	Carcinom
47.	1958	Nielson	♀	66	Pyelographie	22	Niere	Hypernephroides Carcinom

Tabelle 4: Maligne Thorotrasttumoren beim Menschen
Die mit * bezeichneten Autoren wurden nach Wenz (127) zitiert.

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Ort	Befund
48.	1958	Nielson	♂	43	Hepatolienographie	24	Lunge	Adenocarcinom d. Bronchus
49.	1958	Grampa	♂	61	"	24	Leber	Endothelzellsarkom
50.	1958	Morgan	♀	48	"	24	Leber	Leberzellcarcinom
51.	1958	Weyeneth	♀	68	Pyelographie	21	Nierenbecken	Carcinom
52.	1959	Werthemann	♂	57	Arteriographie	20	Leber	Leberzellcarcinom
53.	1959	Rosenbaum	♂	49	Vasoepididymographie	14	Leber	Hämangiosarkom
54.	1959	Gardner	♀	65	Carotisarteriographie	15	Leber + Milz	Großfollikuläres Lymphoblastom **
55.	1959	"	♀	47	"	24	Leber	Gallengangscarcinom
56.	1960	Looney	♂	32	"	23	Leber	Hämangioendotheliom**
57.	1960	Perkins	♂	45	Arteriographie	18	Leber	Hämangiosarkom
58.	1960	Friedrich	♀	55	Carotisarteriographie	20	Niere und Hypophyse	Hypernephrom und Hypophysenadenom
59.	1960	Krückemeyer	♀	45	Pyelographie	23	Nierenbecken	Carcinom
60.	1960	Gros*	♂	49	Arteriographie	12	Leber	Endothelangiosarkom
61.	1960	Stemmermann	♀	56	"	20	Leber	Gallengangscarcinom
62.	1960	"	♂	58	"	20	Leber	Gallengangscarcinom
63.	1960	Kligerman	♀	32	Kieferhöhlenfüllung	18	Kieferhöhle	Adenocarcinom
64.	1960	"	♂	39	"	21	Kieferhöhle	Plattenepithelcarcinom
65.	1960	"	♂	70	"	10	Kieferhöhle	Schleimbildendes Epitheloidzellencarcinom
66.	1960	"	♀	70	"	15	Kieferhöhle	Plattenepithelcarcinom
67.	1960	Baserga	♂	37	Hepatolienographie	15	Leber	Gallengangscarcinom
68.	1960	Catell	♀	48	Salpingographie	21	Abdomen	Undifferenziertes Abdominalcarcinom
69.	1960	Kohoutek	♂	61	Hepatolienographie	16	Leber	Gallengangscarcinom
70.	1960	Gros*	♀	49	Kieferhöhlenfüllung	14	Kieferhöhle	Carcinom
71.	1960	Alken	♂	56	Pyelographie	23	Niere	Carcinom
72.	1961	Nettleship	♂	54	Hepatolienographie	16	Leber	Hämangioendotheliom**
73.	1961	Batzenschläger	♂	64	Femoralisarteriographie	17	Leber	Hämangioendotheliom**
74.	1961	Schreiner	♂	48	Pyelographie	17	Leber	Hämangioendotheliosarkom
75.	1961	Feine	♂	53	"	18	Nierenbecken	Carcinom
76.	1961	Suckow	♂	39	Hepatolienographie	15	Leber	Gallengangscarcinom
77.	1961	Dahlgren	♂	41	Carotisarteriographie	20	Hals	Fibrosarkom
78.	1961	"	♂	64	"	21	Leber	Adenocarcinom
79.	1961	Batzenschläger*	♂	64	Femoralisarteriographie	16	Leber	Gallengangscarcinom
80.	1961	Seynsche	♂	61	retrogr. Pyelographie	30	Niere	Medulläres Carcinom
81.	1962	Blomberg	?	?	Carotisarteriographie	27	Leber	Hämangioendotheliom**
82.	1962	"	?	?	"	21	Leber	Carcinom
83.	1962	"	?	?	"	22	Hals	Neurofibrosarkom
84.	1962	"	?	?	"	19	Hals	Neurofibrosarkom und Mesotheliom
85.	1962	"	?	?	"	22	Leber	Carcinom
86.	1962	"	?	?	"	19	Leber	Carcinom
87.	1962	"	?	?	"	26	Leber	Carcinom
88.	1962	"	?	?	"	22	Leber	Carcinom
89.	1962	Vallenga	♂	46	"	25	Leber	Hämangiosarkom

Tabelle 4: Die mit * bezeichneten Autoren wurden nach Wenz (127) zitiert.
Die mit ** bezeichneten Befunde wurden als "potentielle" Malignome in diese Tabelle übernommen.

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Ort	Befund
90.	1962	Gémenez-S.	♂	70	Hepatolienographie	30	Leber	Adenocarcinom
91.	1962	Dreffke	♀	60	Pyelographie	18	Niere	Plattenepithelcarcinom
92.	1962	Krick	♂	67	Femoralisarteriographie	20	Abdomen	Spindelzellsarkom
93.	1962	Ascroft	♂	?	Carotisarteriographie	23	Leber	Carcinom
94.	1962	"	♂	?	"	25	Leber	Carcinom
95.	1962	"	♂	?	"	26	Leber	Carcinom
96.	1962	"	♂	?	"	15	RES	Großfölliküläres Lymphoblastom **
97.	1963	Rijnders	♀	47	retrogr. Pyelographie	21	Nierenbecken	Carcinom
98.	1963	Möbius	♀	63	Femoralisarteriographie	26	Leber	Leberzellcarcinom
99.	1963	"	♀	49	"	27	Leber	Malignes Endotheliom
100.	1963	"	♂	57	"	19	Leber	Hämangioendotheliom**
101.	1963	Krückemeyer	♂	59	retrogr. Pyelographie	29	Nierenbecken	Carcinom
102.	1963	Walko	♂	52	?	?	Leber	Carcinom
103.	1963	Hartig	♂	58	retrogr. Pyelographie	20	Niere	Verhorndendes Plattenepithelcarcinom
104.	1963	"	♀	64	" "	?	Niere	Carcinoma solidum
105.	1964	Love	♂	41	Femoralisarteriographie	30	Leber	Hepatom (Carcinom)
106.	1964	Hassler	♂	53	Carotisarteriographie	27	Leber	Adenoakanthom
107.	1964	"	♂	74	"	21	Leber	Adenocarcinom
108.	1964	"	♂	47	"	21	Leber	Hämangioendotheliom**
109.	1964	Freese	♂	42	Carotisarteriographie	24	Leber	Hämangioendotheliom**
110.	1964	"	♀	44	"	29	Leber	Trabekuläres Leberzellcarcinom
111.	1964	"	♀	69	retrogr. Pyelographie	27	Niere	Plattenepithelcarcinom
112.	1964	Hubamnn	♀	62	" "	26	Niere	Plattenepithelcarcinom
113.	1964	"	♀	48	" "	28	Niere	Plattenepithelcarcinom
114.	1964	"	♀	55	" "	30	Niere	Plattenepithelcarcinom
115.	1964	Schlager*	♀	62	Intraoperative Cholangiographie	17	Leberpforte	Gallengangscarcinom
116.	1964	Laetsch	♀	47	retrogr. Pyelographie	30	Niere	Plattenepithelcarcinom
117.	1965	Wenz	♂	61	Intraoperative Cholangiographie	23	Leberpforte	Gallengangscarcinom
118.	1965	Verhaak	♂	56	retrogr. Pyelographie	24	Nierenbecken	Carcinom
119.	1965	"	♀	53	" "	27	Nierenbecken	Carcinom
120.	1965	Pfeifer	♀	50	" "	30	Niere	Plattenepithelcarcinom mit Sarkomanteilen
121.	1966	Bucheler	♂	52	" "	34	Niere	Carcinom
122.	1966	Gaus	♂	38	Femoralisarteriographie	20	Gallenblase	Carcinom
123.	1966	"	♂	71	"	12	Knochenmark	Blastenleukämie
124.	1967	Holl	♀	70	Pyelographie	30	Niere	Spindelzellsarkom

Tabelle 4: Die mit * bezeichneten Autoren wurden nach Wenz (127) zitiert.
Die mit ** bezeichneten Befunde wurden als "potentielle" Malignome in dieser Tabelle aufgeführt.

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Befund
1.	1952	Struppler	♀	37	Carotisarteriographie	23	Thorotrastom am Hals
2.	1953	Mahart	♀	30	"	6	Fibröser Tumor der Gl. submaxillaris
3.	1956	Klose	♂	37	"	12	Paravasat im lat. Halsdreieck, Rekurrensparese
4.	1956	Jolk	♀	35	"	20	Paravasat mit Rekurrensparese
5.	1957	Jacob	♀	21	Darstellung eines Kniekehlenganglions	13	Histolog. gesichertes lok. Fibrom
6.	1957	"	♂	37	Ikav in eine Empyemresthöhle	14	Regionäre Thorotrastablagerung in der Lunge
7.	1957	Zollinger	♀	53	Retrogr. Pyelographie	19	Hypertonie
8.	1958	Weyeneth	♀	52	Pyelographie	18	Akutes Nierenversagen nach Hysterektomie wegen Collumcarcinom
9.	1958	"	♂	55	Retrogr. Pyelographie	16	Abszedierende Pyelonephritis
10.	1959	Becker	♂	46	Carotisarteriographie	17	Paravasat mit Rekurrensparese
11.	1959	"	♂	45	"	24	Paravasat mit Gaumensegellähmung, typ. Ablagerungen im RES
12.	1959	"	♂	39	"	20	Paravasat mit Rekurrensparalyse, typ. Ablagerung im RES
13.	1959	"	♀	36	" + Orbitadarstellung	19	Paravasat, Ablagerungen in der Orbita und RES, Rekurrensparalyse, Zustand nach Kröhnlein'scher Op.
14.	1959	"	♀	54	Carotisarteriographie	18	Paravasat mit Gaumensegellähmung, typ. Ablagerungen im RES
15.	1959	"	♂	47	"	16	Paravasat mit Rekurrensparalyse
16.	1959	"	♀	66	"	16	Paravasat mit Rekurrensparalyse
17.	1959	"	♂	70	"	15	Paravasat, Tracheostoma wegen Einengung von Kehlkopf und Trachea
18.	1959	"	♀	47	"	14	Paravasat
19.	1959	"	♀	60	"	13	Paravasat
20.	1960	Brunner	♂	54	Retrogr. Pyelographie	11	Thorotrastfibrose einer Niere
21.	1960	"	♀	53	Zystographie	10	Thorotrastfibrose der Blasenwand mit Ulceration
22.	1960	Looney	♀	43	Carotisarteriographie	17	Mesodermaler Tumor der Leber
23.	1960	Börner	♀	58	"	18	Typ. Ablagerungen im RES
24.	1960	"	♂	42	Femoralisarteriographie	9	Typ. Ablagerungen im RES
25.	1960	"	♂	41	Brachialisarteriographie	19	Thorotrastom des Unterarmes
26.	1960	"	♀	29	Carotisarteriographie	24	Typ. Ablagerungen im RES
27.	1960	"	♂	53	Femoralisarteriographie	16	Typ. Ablagerungen im RES
28.	1960	"	♂	55	"	24	Typ. Ablagerungen im RES
29.	1960	"	♀	38	Vertebralisarteriographie	18	Typ. Ablagerungen im RES
30.	1960	"	♀	35	Carotisarteriographie	19	Paravasat, typ. Ablagerungen im RES
31.	1960	Thierbach	♂	49	Femoralisarteriographie	15	Kleinknotige Lebercirrhose mit typ. Ablagerungen im RES
32.	1960	Börner	♀	30	Carotisarteriographie	24	Gravidität ohne Malignomverdacht

Tabelle 5: Nichtmaligne Thorotrastosen

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Befund
33.	1960	Ott	♂	68	Femoralisarteriographie	21	Typ. Ablagerungen in der Milz, speziell in einer Milzzyste
34.	1962	Weyeneth	♀	58	Bilaterale Pyelographie	24	Thorotrastablagerung am Ureterabgang mit Ureterstenose und konsekutiver Uronephrose links
35.	1962	"	♀	49	" "	26	Vollkommene Stenose eines Ureters mit Hydronephrose und Goldblattsyndrom
36.	1962	"	♂	72	" "	19	Stumme Niere rechts mit Thorotrastdepot am Ureterabgang. N.B.: Prostatacarcinom
37.	1963	Hartig	♀	53	Retrogr. Pyelographie	32	Typ. Ablagerungen im RES
38.	1963	Gehrmann	♂	46	Axillarisarteriographie	13	Typ. Ablagerungen im RES
39.	1963	"	♂	45	"	21	Paravasat, typ. Ablagerungen in RES
40.	1963	"	♂	56	Femoralisarteriographie	19	Typ. Ablagerungen im RES
41.	1963	"	♂	51	Axillarisarteriographie	15	Typ. Ablagerung im RES
42.	1963	"	♂	50	Carotisarteriographie	19	Typ. Ablagerungen im RES
43.	1963	Germon	♂	30	Arteriographie (Brachialis?)	19	Paravasat, trophisches Ulcus am Handgelenk, typ. Ablagerungen im RES
44.	1963	Levowitz	♀	48	Injektion in das rechte Halsdreieck	20	Paravasat, typ. Ablagerungen im RES, Horner'scher Symptomenkomplex, Rekurrensparalyse, Zungenatrophoe, Einengung von Trachea und Kehlkopf
45.	1966	Gaus	♀	65	Carotisarteriographie	20	Typ. Ablagerungen im RES, kein sonstiger Befund
46.	1966	"	♂	49	Femoralisarteriographie	17	Typ. Ablagerungen im RES, Nierenfunktionsstörung
47.	1966	"	♂	47	Carotisarteriographie	8	Paravasat, Thorotrastsklerose der Leber (Histologie)
48.	1966	"	♂	59	"	20	Paravasat
49.	1966	"	♂	50	Femoralisarteriographie	17	Typ. Ablagerungen im RES, toxische Thrombopenie
50.	1966	"	♂	48	Carotisaerteriographie	25	Typ. Ablagerungen im RES
51.	1966	"	♂	50	Femoralisarteriographie	12	Typ. Ablagerungen im RES
52.	1966	"	♀	30	Carotisarteriographie	10	Typ. Ablagerungen im RES
53.	1966	"	♂	65	"	17	Typ. Ablagerungen im RES
54.	1966	"	♂	58	"	6	Typ. Ablagerungen im RES
55.	1966	"	♀	42	Extremitätenarteriographie	22	Typ. Ablagerungen im RES
56.	1966	"	♂	36	Brachialisarteriographie	16	Typ. Ablagerungen im RES
57.	1966	"	♂	55	Carotisarteriographie	12	Typ. Ablagerungen im RES
58.	1966	"	♂	60	"	23	Typ. Ablagerungen im RES
59.	1966	"	♀	48	Femoralisarteriographie	8	Paravasat, Sklerose der Leber, typ. Ablagerungen im RES
60.	1966	"	♀	20	?	?	Typ. Ablagerungen im RES, toxische Anämie
61.	1966	"	♂	68	?	21	Sklerose der Leber, typ. Ablagerungen im RES
62.	1967	Dale	♀	58	Myelographie	14	Cauda-equina-Syndrom
63.	1967	"	♂	46	"	14	Cauda-equina-Syndrom
64.	1967	"	♂	64	"	15	Chron. Meningitis, Nystagmus, Ophthalmoplegie, Facialislähmung und weitere nervale Ausfälle

Tabelle 5: Nichtmaligne Thorotrastosen

Nr.	Jahr	Autor	Geschl.	Alter	Applikationsart	Latenz	Befund
1.	1947	Spier	♂	53	Carotisarteriographie	22	Aplastische Anämie
2.	1950	Schmidt	♂	35	"	10	Panmyelophthise
3.	1951	Lauda	?	?	"	10	Knochenmarksinsuffizienz
4.	1951	Rotter	♂	24	"	3	Panmyelophthise
5.	1952	Struppler	♀	37	"	21	Agranulocytose, Thorotrastom
6.	1953	Hieronymi	♀	45	Verödung eines Hämangioms	11	Knochenmarksinsuffizienz
7.	1953	Möschlin	♀	75	Femoralisarteriographie	7	Panmyelophthise
8.	1954	Matthes	♀	51	Brachialisarteriographie	9	Panmyelophthise
9.	1957	Duane	♂	54	Hepatolienographie	14	Aplastische Anämie
10.	1957	Kuhlmann	♀	42	?	?	Panmyelophthise
11.	1963	Halvorsen	♀	45	Carotisarteriographie	17	Aplastische Anämie

Tabelle 6: Knochenmarksreaktionen nach Thorotrastapplikation

Auskunft, so daß man auch seitens der Herstellungsmengen keine Rückschlüsse auf die Anzahl der möglichen und wahrscheinlichen Thorotrastinkorporationen ziehen kann.

Die cancerogene Wirkung des Thoriums eindeutig und exakt nachzuweisen erfährt einen weiteren Unsicherheitsfaktor dadurch, daß auch bei Thorotrastträgern eine hohe Anzahl von spontanen Tumor- bzw. Krebsentstehungen zu erwarten ist. GAUS betont, daß die Anzahl der Spontantumoren bei Thorotrastträgern bei einigen Tausend liegen dürfte, ohne daß ein ätiologischer Zusammenhang mit der radioaktiven Substanz nachgewiesen werden könnte. Es ist daher verständlich, wenn man der Frage der thorotrastbedingten Carcinogenese, insbesondere auch der Leukämieinduktion kritisch gegenüber steht (44). GAUS rechtfertigt seine Reserve damit, daß er bei 19 Beobachtungen über nur zwei Malignome referieren konnte. Er entspricht damit in etwa unserer Beobachtungsziffer. Seine Zurückhaltung in bezug auf den carcinogenen Effekt des Thorotrasts erschien ihm notwendig, zumal auch THOMAS und Mitarb. (Radiology 57,669 1951) über 4325 Fälle ohne Carcinom- oder Sarkomerkrankung berichten konnten und demgegenüber im gleichen Zeitraum lediglich zwei Tumore diagnostizierten. Freilich sollten die Beobachtungen von THOMAS und Mitarb. nicht überbewertet werden, denn zu damaliger Zeit war es sicherlich verfrüht, ein definitives Urteil wegen der Kürze der Induktionszeit zu fällen.

Die Fälle von GAUS und unsere eigenen erscheinen uns als bemerkenswertes Modell einen genügend großen Zeitabstand zu haben. Das Verhältnis der nichtmalignen Thorotrastosen zu den bösartigen Geschwulsterkrankungen bei Thorotrastträgern ist bei beiden Be-

obachtungsgruppen, die aus dem Patientengut mehrerer Kliniken stammen annähernd 10:1. Es soll damit keineswegs gesagt werden, daß jeder 10. Thorotrastträger einen Krebs zu erwarten hätte. Denn nach der Todesursachenstatistik macht die Tumorsterblichkeit 19,2% der Gesamtsterblichkeit aus (13). Es würde also der Trugschluß entstehen, daß Thorotrastträger weniger tumoranfällig sind. Zuverlässige Morbiditätsziffern, die für die Beurteilung tumorinduzierender Substanzen einen interessanten Vergleich mit den Spontantumoren zuließen, gibt es nicht. Die Frage der carcinogenen Wirkung des Thorotrasts erscheint nur dann lösbar, wenn die Zahl der thorotrastinduzierten Tumoren ganz augenscheinlich über der Zahl der Spontantumoren liegen würde und wenn Thorotrast am Orte der Tumorentstehung nachweisbar ist oder zumindest dort wirksam gewesen sein muß.

Bemerkenswert erscheint uns in diesem Zusammenhang der Bericht von BLOMBERG und Mitarb. (1963), die bei Nachforschungen nach dem Schicksal von 908 schwedischen Thorotrastträgern, die ehemals einer cerebralen Angiographie unterzogen worden waren, nur fünf Lebercarcinome, zwei Neurofibrosarkome und ein Leberhämangioandotheliom fanden. Allerdings konnten bei weitem nicht alle Patienten nachuntersucht werden.

Die Anzahl der Publikationen über Thorotrasttumoren (Tab. 4) hat mit einer Kulminationsspitze im Jahre 1960 seinen Höhepunkt überschritten und nimmt jetzt stetig ab. Dies mag z.T. daran liegen, daß das Bild der Thorotrastosen trotz zahlreicher Berichte im allgemeinen wenig bekannt ist und die interessierten Kreise ihre Fälle schon seit Jahren beobachten und publizieren konnten. Andererseits sind Fehlinterpretationen, wie z.B. idio-

pathische Leber- und Milzverkalkung, Nierensteine, Nephrokalzinose, Nierenen-Tbc (120) u.a. sicherlich nicht selten gewesen, so daß diese Fälle, sei es unwidersprochen oder gar unaufgefallen blieben, sei es einem nachträglichen Thorotrastnachweis nicht mehr zugänglich waren. Weiterhin sind zahlreiche Berichte über Thorotrastträger nicht zu verwerten, da ungenaue und äußerst lückenhafte Angaben gemacht wurden oder da eine klinische Durchuntersuchung völlig unterlassen wurde. Dies trifft in erhöhtem Maße für einige Fachrichtungen zu, wie z.B. die Neurochirurgie, die Zahnheilkunde und die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet jedoch in dieser Hinsicht die Arbeit von BECKER und MATZKER (1959) aus dem Gebiet der Oto-Rhino-Laryngologie. Sicherlich sind viele Fälle überhaupt unentdeckt geblieben und schließlich ist oft den Patienten unbekannt oder nicht mehr erinnerlich jemals mit Thorotrast Kontakt gehabt zu haben. Gerade diese zuletztgenannten Gründe machen es außerordentlich schwer, die nichtmalignen Thorotrastosen zu erfassen.

Mac MAHON wird immer wieder als erster Publizist eines Thorotrasttumors benannt. So auch von WENZ in seiner Monographie über Thorotrasttumoren von 1964 und der Ergänzung dazu von 1965 (127, 128). WENZ hat zwar aus seiner Übersicht bewußt die Leukämien ausgeklammert, aber dennoch sollte eigentlich WOHLWILL als erster Publizist einer bösartigen Thorotrastose benannt werden, der bereits 1942 über den Fall einer akuten Leukose nach Hepatolienographie mittels Thorotrast berichtete.

Wir haben aus didaktischen Gründen die tabellarische Übersicht über bisher publizierte Thorotrastosen aufgegliedert nach malignen Thorotrasttumoren (Tabelle 4), nichtmalignen Thorotra-

stosen (Tabelle 5) und Knochenmarksreaktionen nach Thorotrastanwendung (Tabelle 6). Die Leukosen und den bisher einzigen Fall eines Gamma-Plasmocytoms unserer eigenen Kasuistik rechnen wir nicht den Knochenmarksreaktionen sondern den Geschwulsterkrankungen zu. Unsere Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit aus den bereits genannten Gründen. Andererseits muß bei einigen Fällen berechtigter Zweifel aufkommen, ob die Tumorentstehung in einen Kausalzusammenhang mit der Thorotrastinkorporation gebracht werden kann. Das trifft in besonderem Maße dann zu, wenn am Ort der Tumorentstehung keine Thorotrastablagerung nachgewiesen werden konnte oder der Nachweis versäumt wurde. Im einzelnen erscheinen somit folgende Fälle in bezug auf eine thorotrastinduzierte Tumorentstehung fragwürdig:

1) Abrahamson, der 1950 über ein Alveolarzellcarcinom der Lunge referierte, aber den Nachweis von Thorotrast in der Umgebung des Tumors nicht erbrachte.

2) Hackenthal, der 1956 den Fall eines anaplastischen, bronchogenen Lungencarcinoms veröffentlichte, wobei jedoch die nachgewiesene Thorotrastmenge so spärlich war, daß ein ursächlicher Zusammenhang zweifelhaft wird.

3) Budin, der 1957 bei einem Coloncarcinom kein Thorotrast im Tumorgewebe nachweisen konnte, aber die carcinogenen Wirkung des in der Nachbarschaft abgelagerten Thorotrasts annahm.

4) Federlin, der 1957 bei einem metastasierenden Rektumcarcinom in Tumornähe ebenfalls kein Thorium nachweisen konnte.

5) Wuketich, der 1957 über ein Pankreascarcinom und ein gleichzeitig entstandenes Hypernephrom Bericht erstattete. Er äußerte selbst Zweifel, ob das lediglich in Nachbarorganen abgelagerte Thorotrast diesen Doppeltumor induziert haben könnte.

6) Nielson, der 1958 über ein hypernephroides Carcinom referierte, in dessen Nähe aber lediglich "thorotrastverdächtige" Ablagerungen beschrieben wurden.

7) Friedrich beschreibt 1960 ebenfalls einen Doppeltumor und zwar ein Hypernephrom und gleichzeitig ein Hypophysenadenom. Ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Thorotrastapplikation erscheint auch hier nicht erwiesen.

8) Krick kann 1962 bei einem intraabdominellen Spindelzellsarkom Thorotrast lediglich in der Leber und in geringem Maße auch in den Nieren nachweisen. In mesenterialen und retroperitonealen Tumoranteilen fehlt der Nachweis ebenso wie in den Pankreasanteilen. Dennoch kann auch unserer Meinung nach ein Zusammenhang bestehen, da auch Leber und Nieren stark sarkomatösen Zerfall zeigten und hier der Nachweis gelang.

9) WEYENETH sieht bei einem Fall von Prostatacarcinom nach Tharotrastinjektion keinen Kausalzusammenhang. Wir haben daher den Fall ebenfalls den nichtmalignen Geschwülsten zugeordnet.

Zudem ist ja oft ein Vorschaden vorhanden, der möglicherweise die Thorotrastanwendung "indiziert" hatte, und dessen präneoplastische Tendenz ebenfalls Berücksichtigung finden sollte und in der Schwere seiner Bedeutung kaum abgeschätzt werden kann. Dazu gehören z.B. Echinococcuscysten, syphilitische Gummen mit Vernarbung der Leber, Narbenleber nach Hepatitis, Cirrhosen, reaktive Gewebsreaktionen auf endzündliche und toxische Agentien, wie diese oft beschrieben wurden (58,59,85,86,127). Ebenso müssen sehr kurze und übermäßig lange Induktionszeiten einen Kausalzusammenhang in ätiologischer Hinsicht in Frage stellen. So z.B. bei Horta da Silva, der 3 Jahre und 2 Monate nach Carotisangiographie die Entstehung eines Lebersarkoms beobachten konnte oder Rudolphi, der 35 Jahre nach Tränengangsdarstellung ein Unterlidcarcinom diagnostizierte.

K.H. BAUER hat bereits 1943, also ein Jahr nach Publikation der ersten Leukose nach Thorotrastinkorporation und drei Jahre vor dem ersten obduzierten Fall eines thorotrastbedingten Leberzellsarkoms, die Latenzzeit auf 12 bis 18 Jahre an Hand tierexperimenteller Studien für den Menschen geschätzt und liegt damit sehr genau an den bisher auch von uns überschaubaren Mittelwerten. Bei den Tumorträgern waren uns in drei Fällen die Latenzzeiten nicht bekannt. Aus 123 Fällen ließ sich eine mittlere Latenzzeit von 19,6 Jahren errechnen. Bei den nichtmalignen Thorotrastosen betrug der mittlere Beobachtungszeitabstand 18,2 Jahre bei 81 Fällen. Bei 10 Fällen einer thorotrastbedingten Knochenmarksfunktionsstörung ließ sich eine erstaunlich kurze Latenzperiode mit einem Mittelwert von 12,4 Jahren errechnen. Bei den Tumorträgern lagen lediglich 9 Fälle, das entspricht 7,1% unter der Zwölfjahresgrenze, wie sie von BAUER prohphezeit wurde. Über der Achtzehnjahresgrenze lagen jedoch 70 Fälle, entsprechend 55,6%.

WENZ glaubt einen Unterschied zwischen den Latenzzeiten nach verschiedenen Applikationsformen zu sehen. Und zwar ergibt sich aus seiner Statistik eine kürzere Latenzzeit nach intraarterieller Injektion des Kontrastmittels gegenüber der intravenösen oder intrakavitären Applikationsform. Die letzten Applikationsformen wiesen bei ihm etwa gleiche Latenzperioden auf. Wir können an Hand unserer Literaturübersicht und der eigenen Beobachtungen folgende Durchschnittslatenzwerte errechnen, wobei wir nur die Fälle berücksichtigt haben, bei denen eindeutig der Applikationszeitpunkt noch feststellbar war. So haben wir bei intravenöser Injektion eine Durchschnittslatenzzeit von 18,1 Jahren ermittelt

(18 Fälle). Nach intraarterieller Applikation konnte eine mittlere Latenzzeit von 19,2 Jahren (58 Fälle) und nach intrakavitärer Applikation von 21,0 Jahren (34 Fälle) bestimmt werden. Wir haben die retrograden Pyelographien zu den intrakavitären Applikationsformen gerechnet und sehen keine signifikanten Unterschiede in den Latenzzeiten. Wegen der kleinen Beobachtungszahl muß hier auch auf eine Signifikanzberechnung nach der 3-Sigma-Regel verzichtet werden, weil aussagefähige Ergebnisse zu große Streuungen aufweisen würden.

Die Applikationsform läßt auch keine Organprädilektion hinsichtlich der Tumorinduktion erkennen. Auffallend ist, daß nach intravenöser Inkorporation des Thorotrasts in 13 Fällen (=81,1%!) das Wachstum von Lebertumoren beobachtet wurden, während es nach den viel häufigeren intraarteriellen Injektionen 41 mal zur Ausbildung eines Lebertumors kam, d.h. in 73,2% der Fälle. Mit der Hämodynamik der Leber ist dieser Befund nicht erklärlich. Welche Faktoren für diese Auffälligkeit entscheiden sind, muß also offen bleiben. Bei allen übrigen Organen ergibt sich keine augenscheinliche Tumoraffinität. Bemerkenswert ist, daß trotz der unzähligen Carotisangiographien selbst bei vorgeschädigten Geweben niemals ein Hirntumor ausgemacht wurde. Daß nach intrakavitärer Inkorporation des Thorotrast das Kontaktorgan als höchst tumorgefährdet anzusehen ist, entspricht der Erfahrung und versteht sich von selbst.

Das Dosis-Wirkungsproblem erscheint hingegen nicht gelöst. Manche, sonst sehr reagiblen Organe wie z.B. Milz oder Lymphknoten weisen keine Affinität zu thorotrastbedingten Tumoren auf, obwohl gerade in der Milz quantitativ die größte Thoro-

trastdichte nachgewiesen werden kann. Allerdings scheint gerade die Milz ihrer Natur nach sehr tumorfeindlich zu sein. Wir sehen höchst selten in der Milz Primärtumoren oder Metastasen. Sie bietet daher auch kein anwendbares Kriterium für die Beurteilung des Dosis-Wirkungproblems. WENZ konnte nachweisen, daß es eine zur "Tumorbildung notwendige Mindestdosis und deren Abhängigkeit von der Dosisverteilung im Tierexperiment" nicht gibt. Ebenso konnte keine Dosisabhängigkeit zur Tumorlatenz nachgewiesen werden. Die im Tierexperiment inkorporierten Thorotrastmengen entsprechen in bezug auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche einem Vielfachen der Menge, die gewöhnlich bei Menschen inkorporiert wurden. Genauer gesagt entsprechen die Mengen der Tierversuche (0,5 bis 6,0 g pro Ratte oder Maus) bei einem 75 kg schweren Menschen 250 ml bis 2500 ml (127)!

WENZ konnte jedoch eindeutig zeigen, daß mit steigender Dosierung die Tumorausbeute bei den Versuchstieren stieg. Zusammenfassend läßt sich nur soviel sagen, daß mit steigender Dosierung eine höhere Tumorrate zu erwarten ist. SCHWAIGER u.a. (74,104) sehen die cancerogene Thorotrastwirkung weniger unter dem Blickwinkel der absoluten Dosis-Effekt-Abhängigkeit, als vielmehr im Zusammenspiel von chronischer Entzündung und radioaktiver Strahlung. Da die Thorotraststrahlung - wie SCHWAIGER u.a. quantitativ nachweisen konnten - die Toleranzdosis um Potenzen überschreitet, muß die Cancerisierungs-Möglichkeit durch diese Substanz fraglich werden (74,104). KRÜCKEMEYER (74) schreibt wörtlich: "da schwache Reize die Entstehung einer bösartigen Geschwulst begünstigen, starke Reize eher die einer gutartigen Geschwulst".

Andere Autoren führen das Beispiel des Arsenkrebses der Moselwinzer immer wieder ins Feld, um die dem Thorotrast nachgesagte, an die Radioaktivität gebundene, spezifische Bedeutung zu widerlegen. BRUNNER schreibt in diesem Zusammenhang: "Ganz bestimmt kommt dem Thoriumdioxyd keine obligat cancerogene Eigenschaft zu". Dieser Meinung schließen sich auch WERTHEMANN, HIERONYMI und KRÜCKEMEYER an.

HIERONYMI hat neben der Identität von Tumorlokalisation und Thorotrastablagerung, von Tumorentstehung und Latenz zur Anerkennung eines Neoplasmas als thorotrastinduziert auch sehr darauf hingewiesen, daß echte Neubildungen streng zu unterscheiden seien von hyperregeneratorischen und hyperplastischen Vorgängen nach Thorotrastapplikation.

Dies ist jedoch besonders bei hämangioendotheliomatösen Wucherungen in Leber und Milz, wie sie sowohl nach Thorotrast-Speicherung als auch nach Arsenphagocytose beobachtet werden, sehr schwer zu beurteilen. Wenn wir die bisher 17 Fälle eines Hämangioendothelioms u. Sarkoms alle zu den malignen Tumoren gezählt haben, dann deshalb, weil ohne Frage auch den gutartigen Hämangioendotheliomen eine präsarkomatöse Tendenz stärkster Prägung innewohnt. Für diese Neubildungen sollte man unserer Meinung nach die Thorotrastinduktion - wie auch die Arsenauslösung - annehmen. Denn MÖBIUS stellte fest, daß auf 1000 Sektionen sechs primäre Leberkrebse zu erwarten seien gegenüber nur sehr wenigen Hämangioendotheliomen. Bei 50.000 Sektionen einer amerikanischen Klinik wurde nur einmal ein Hämangioendotheliom gefunden. Da nun eine auffällige Häufung dieser sarkomatösen Neoplasien nach Thorotrastinkorporation zu beobachten ist und da das Thorotrast ja auch

histologisch - ohne den Mechanismus zu kennen - seine stärkste Wirkung auf das Stützgewebe ausübt, ist hier doch eine ätiologische Beweiskette mit ausreichender Wahrscheinlichkeit zu schließen. Wir nehmen sogar an, daß alle Sarkome und sarkomverwandten Geschwülste, die sich in einem Thorotrastspeicher entwickeln, ätiologisch unbedingt als thorotrastinduziert anzusehen sind. Inwieweit die 21 Lebercarcinome bei einer relativ hohen Spontancarcinomrate auf die Thorotrastwirkung zurückzuführen sind, läßt sich unseres Erachtens nicht mit Sicherheit entscheiden.

Unser Fall eines Plasmocytoms, der bisher erste Fall in der Literatur, wird lediglich zur Diskussion gestellt. Denn hierzu wird man erst nach bioptischer oder autoptischer Untersuchung des Knochenmarks Anhaltspunkte für eine eindeutige Entscheidung erhalten. Bis dahin wird man sich mit der Feststellung "Plasmocytom bei Thorotrastose" begnügen müssen.

Die Agranulocytosen und Panmyelophthisen deuten wir - im Gegensatz zu HIERONYMI - als Folge einer Knochenmarksfibrose und gleichzeitig einer Immunagranulocytose. Wir kennen diese Bilder bei den Personen die im Strahlungsfeld der Atombomben gestanden haben ebenso wie nach Benzolvergiftung und nach Einnahme myelotoxischer Medikamente. Wir kennen jene Mechanismen, die das Bild einer Immunagranulocytose verursachen und wissen, daß die Voraussetzung eine Bindung des Thorotrasts an ein Globulin zur Bildung eines Vollantigens ist. Und wie schon besprochen, wird die Bindung des Thorotrasts an eine Globulinfraktion ja auch schon seit langem angenommen.

E. Zusammenfassung

Nach einem kurzen Abriß über die Geschichte des Thorotrasts wird die Frage nach den Spätschäden infolge Dauereinwirkung schwach ionisierender Strahlen auf lebendes Gewebe aufgeworfen. Es wird eine Übersicht über 219 Fälle - darunter 20 eigene - sog. Thorotrastosen gegeben, die in den Jahren 1942 bis 1967 beobachtet werden konnten. Erstmalig wird über einen Fall eines Plasmocytoms bei Thorotrastspeicherung berichtet.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Thorotrasts und seine Anwendungsarten bei Menschen werden eingehend dargelegt. Nach Vergleich der pathohistologischen Erscheinungsformen wird die Entstehung von Thorotrastomen und Organfibrosen auf die Dauerwirkung schwach ionisierender Strahlen des Isotops zurückgeführt. Die thorotrastinduzierte Sarkomentstehung wird bejaht. In bezug auf die Carcinomentstehung müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, ehe die Entstehung eines epithelialen Tumors auf die Strahlenwirkung zurückgeführt werden kann. Den Fällen von Knochenmarksinsuffizienzen scheinen Knochenmarksfibrosen zugrunde zu liegen, die als Folge des fibrogentischen Effektes der Thorotraststrahlung auf medulläre Strukturen angesehen werden müssen.

Literaturverzeichnis

1. ABRAHAMSON,L., O'CONNOR,M., ABRAHAMSON,M.
Bilateral Alveolar Lung Carcinoma associated with Injection of Thorotrast.
Irish J.M.Sc. 6,229 (1950).

2. ALKEN,C.E., ROUCAYROL,J.C., TAUPITZ,A., UEBERBERG,H.
Zur Frage der Carcinom-Entstehung nach Pyelographie mit Thorotrast.
Urolog.int. (Basel) 10,137 (1960).

3. ANDERS,H.E., LEITNER,Z.
Über die röntgenologische Darstellung von Milz, Leber und Knochenmark durch Thoriumdioxyd und ihre histologischen Grundlagen.
Klin.Wschr. 1097 (1932).

4. ANDERSON,R.E., YAMAMOTO,T., YAMADA,A., WILL,D.W.
Autopsy Study of Leumemia in Hiroshima.
Arch.Path. 78,618 (1964).

5. American Med. Ass.
J.Amer.med.Ass. 99, 2183 (1932).

6. ASCRAFT,P.B., MASCATE,J.J.
Late effects of thorotrast in man.
J.Roy.Coll.Surg.Edinb. 7,221 (1962).

7. AUSTONI,B.
Epithelioma mammario maschile in sede di mastite cronica da Thorotrast.
Chirurgia 5,145-52.

8. BASERGA,R., YOKOO,H.J., HENEGAR,G.C.
Thorotrast - induced cancer in man.
Cancer 13,1021 (1960).

9. BATZENSCHLÄGER,A., DORNER,M., WEILL-BOUSSON,M.
La pathologia tumorale du Thorotrast chez l'home.
Oncologia 16,28 (1963).

10. BAUER,K.H.
Thorotrast und Krebsgefahr.
Chirurg 1943, 204.

11. BAUER,K.H.
Über Thorotrastschäden und Thorotrastsarkomgefahr.
Chirurg 19,387 (1948).

12. BAUER,K.H.
Aktuelle Krebsfragen.
Arch.klin.Chir. 287,19 (1957).

13. BAUER,K.H.
Das Krebsproblem.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1963).

14. BECKER,A., MATZKER,J.
Thorotrastschädigungen am Hals.
Dtsch.med.Wschr. 84,853 (1959).

15. BECKER,A.
Diskussionsbemerkung.
Arch. Ohr.-, Hals-, Nas.-, Kehlk.-Heilk. 173,305 (1958).

16. BIRKNER,R.
Kritisches zur Frage der röntgenologischen Kontrastmitteldiagnostik.
Chirurg 19,529 (1948).

17. BIRKNER,R.
Die Spätschäden des Thorotrasts, beurteilt nach dem ältesten, bisher bekannten Thorotrastschadensfall.
Strahlentherapie 78,587 (1949).

18. BLOMBERG,R. LARSSON,L.E., LINDELL,B., LINDGREN,E.
Late effects of thorotrast in cerebral angiography.
Acta radiol. (Stockh.) 1,995 (1963).

19. BLÜHBAUM, Th., FRICK,K., KALKBRENNER,H.
Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 37,18 (1928).

20. BOEMKE,Fr.
Thorotrastschäden der Niere.
Zbl.allg.Path. 95,464 (1956).

21. BÖRNER,W., MOLL,E., RUMMEL,A.
Zur Frage der genetischen und Fruchtschädigung nach Thorotrastinjektion.
Strahlentherapie 113,479 (1960).

22. BÖRNER,W., MOLL,E., SCHNEIDER,P., STUCKE,K.
Zur Problematik der Thorotrastschäden.
Fortschr.Röntgenstr. 93,287 (1960).

23. Brill,A.B., TOMONAGA,M., HEYSSEL,R.M.
Leukemia in man following exposure to ionising radiation.
Ann.intern Med. 56,590 (1962).

24. BRODY,H., CULLEM,M.
Carcinoma of breast 17 years after mammography with Thorotrast.
Surgery 42,600 (1957).

25. BRUNNER,H.E.
Thorotrastschäden.
Dtsch.med.Wschr. 85,307 (1960).

26. BRUNNER,H.E.
Spätschäden nach diagnostischer Thorotrastanwendung.
Schweiz.Z.allg.Path. 18,170(1955).

27. BUCHELER,E.
Doppelseitige Nierenthorotrastose mit maligner Neubildung einer Niere.
Fortschr.Röntgenstr. 104,361 (1966).

28. BÜCHNER,F.
Zur Kontrastuntersuchung von Leber und Milz mit Thoriumdioxyd.
Klin.Wschr. 1058 (1932).

29. CATELL,R.B., KAHN,F.
Thorotrast and Carcinogenesis.
Amer.J.Med. 174,413 (1960).

30. Council of Pharmacy and Chemistry.
Thorotrast, preliminary report.
J.Amer.med.Ass. 99,2183 (1932).

31. DALE,A.J.D., LOVE,J.G.
Thorium Dioxide Myelopathy.
J.Amer.med.Ass. 199,100 (1967).

32. DAHLGRENN,S.
Thorotrast tumors: Review of Literature and Report of two cases.
Acta pat.micribiol.scand. 53,147 (1961).

33. DORNRUF,G.
Röntgenologischer Beitrag zur Diagnose der Lebercirrhose.
Fortschr.Röntgenstr. 76,402 (1952).

34. DREFFKE,Fr.
Spätschäden, insbesondere Tumorbildung, nach retrograder Pyelographie mit Thorotrast und ihre Problematik.
Med. Diss. Halle (1962) zit. n. Pfeifer.

35. DUANE,G.W.
Aplastic Anemia Fourteen Years Following Administration of Thorotrast.
Amer.J.Med. 23,499 (1957).

36. FEDERLIN, K., SCIOR,K.
Spätschäden und Tumorentwicklung nach Thorotrastinjektion.
Frankf.Z.Path. 68,225 (1957).

37. FEINE,V., LEONHARDT,J.
Nierenbeckencarcinom nach Thorotrastpyelographie.
Z.Krebsforsch. 64,323 (1961).

38. FONTAINE,R.F., BARBER,D.E., MALETSKOS,C.J., WEBSTER,E.W., GRAHAM,J.R.
Attempt to Remove Thorium by Use of Chelating Agent.
Amer.J.Med.Ass. 184,55 (1963).

39. FRANK,A., SCHULTE,G.
Ungewöhnliche intrahepatische Verkalkungen bei chronischen Leberparenchymschäden.
Dtsch.Arch.klin.Med. 202,726 (1956).

40. FREESE,P., KEMNITZ,P.
Beitrag zur Entstehung bösartiger Geschwülste nach Thorotrast.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 105,161 (1964).

41. FRIEDRICH,W.
Hypernephroides Karzinom nach Thorotrastanwendung und eosinophiles Adenom der Hypophyse.
Z.Krebsforsch. 63,456 (1960).

42. FRUEHLING,L., GROS,C., BATZENSCHLÄGER,A.
Sarcome endothéliale angioplastique généralisé chez un malade ayant subi 12 ans auparavant une injection intra-artérielle et para-artérielle de Thorotrast.
Bull.Ass.franc.étude Cancer 42,559 (1955).

43. GARDNER,D.L., OGILVIE,R.F.
The late results of injection of thorotrast: Two cases of neoplastic disease following contrast angiography.
J.Path. and Bact. 78,133 (1959).

44. GAUS,H., GÜLZOW,M., MEYER-HOFMANN,G.
Spätschäden nach Thorotrastanwendung.
Klin.Wschr. 44,32 (1966).

45. GEHRMANN,G., SCHÄFER,E.L., WUNDER,M.
Klinische und radiologische Befunde bei Thorotrastschädigungen
Dtsch.Med.Wschr. 88,2050 (1963).

46. GELZER,J., SCHEIDEGGER,S.
Samenblasenkarzinom 14 Jahre nach Kontrastdarstellung einer Harnfistel mit Thorotrast.
Oncologia 12,27 (1959).

47. GÊMENEZ-SALINA,A., BRÂDO,S.
Neoplasia primitiva higado consecutiva a sales de torio.
Med.clin. (Barcelona) 48,246 (1963).

48. GERMON,P., HOWARD,J.M., JAMES,P.M.
Perivascular Extravasation of Thorium Dioxide Preparation.
J.Amer.med.Ass. 186,437 (1963).

49. GRAMPA,G., TOMMASINI-DEGNA,A.
Lesioni da "Thorotrast" in patologia umana.
Recenti progr.med. 26,290 (1959).

50. GREBE,S.F.
Beitrag zur Frage der Thorotrastspätschädigung.
Strahlentherapie 94,311 (1954).

51. GROS,M., FRÜHLING,L., KEILING,R.
Injection de thorotrast dans le sinus maxilaire.
15 ans près: apparation d'un épithélioma malpighien.
Bull.Ass.franc.Cancer 42,559 (1955).

52. GROS,M., FRUEHLING,L., BATZENSCHLÄGER,A., KEILLING,R.
L'autoradiographie dans le cancer du au thorotrast.
Acta Univ.Internat.Cancer 16,429 (1962).

53. GROSSIORD,A., ROUCAYROL,J.-C., DUPERRAT,B., CECCALDI,P.J., MEEUS-BITH,L.
Adénocancer du foie avec cirrhose, vingt et un ans après uns artériographie au thorotrast.
Bull.Sém.Soc.méd. Hop. (Paris) 72,49 (1956).

54. HALVORSEN,St., SANDER,St.
Benmargsskade etter thorotrast.
Nord.Med. 70,1320 (1963).

55. HACKENTHAL,P.
Beitrag zu den morphologischen Veränderungen durch Thorotrastablagerungen.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 94,352 (1956).

56. HARTIG,W., NEIDECK,J.
Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung nach retrograder Pyelographie.
Z.Urol. 56,249 (1963).

57. HASSLER,O., BOSTRÖM,K., DAHLBÄCK,L.O.
Thorotrast Tumours.
Report of 3 cases and microradiological study of the deposition of thorotrast in man.
Acta path.microbiol.scand. 61,13 (1964).

58. HEITMANN,W.
Karzinom des Gallenganges und der Leber nach Thorotrast-injektion.
Chirurg 25,223 (1954).

59. HIERONYMI,G., SANDKÜHLER,St.
Kritische Untersuchung sogenannter Thorotrasttumoren nebst Mitteilung zweier Fälle.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 97,513 (1957/58).

60. HIERONYMI,G., SANDKÜHLER,St.
Knochenmarksinsuffizienz 11 Jahre nach Thorotrastapplikation.
Dtsch.Arch.klin.Med. 200,561 (1953).

61. HOFER,O.
Kieferhöhlenkarzinom durch radiumhaltiges Kontrastmittel hervorgerufen.
Dtsch.zahnärztl.Z. 7,736 (1952).

62. HOFMANN,S.
Röntgenkontrastmittelschädigungen im Hals-Nasen-Ohren-gebiet.
Vortrag auf der Tagung der Südwestdeutschen HNO-Ärzte.
Erlangen 27.9.53.

63. HOLL,H., KAMMERER,V.
Nierenkarzinom nach retrograder Pyelographie mit Thorotrast.
12,712 (1967).

64. HOLLEMANN-WIBERG,E.
Lehrbuch der anorganischen Chemie.
Walter de Gruyter u. Co. - Verlag, Berlin 1958.

65. HORTA DA SILVA, J.
Late lesions in man caused by colloidal thorium dioxide.
A new case of sarcoma of the liver twenty-two years after the injection.
Arch.Path. 62,403 (1956).

66. HORTA DA SILVA, J.
Lebersarkom einer Frau 3 Jahre und 2 Monate nach Thorotrastinjektion.
Chirurg 24,218 (1953).

67. HUBMANN,R., HÖER,P.W.
Nierenbeckenkarzinom nach retrograder Pyelographie mit Thorotrast.
Urologe 3,227 (1964).

68. JACOB,H., SCHOSTOK,P.
Früh- und Spätfolgen nach Thorotrastanwendung.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 285,341 (1957).

69. JOLK.
Diskussionsbemerkung: Symptomatik und Verlauf der Thorotrastschäden am Hals.
HNO (Berlin) 6,370 (1958).

70. KLOSE-GERLICH.
Symptomatik und Verlauf der Thorotrastschäden am Hals
Diskussionsbemerkung.
HNO (Berlin) 6,370 (1958).

71. KLIGERMAN,M., LATTES,R., RANKOW,R.
Carcinoma of the maxillary sinus following thorotrast instillation.
Cancer 13,967 (1960).

72. KOHOUTEK,J., NOVAK.D.
Cholangiogenni karcinom jater po thorotrasta.
Geskoslovenska rentgenologie 14,110 (1960).

73. KRICK.W., HECH,G.
Abdominales Spindelzellsarkom nach Thorotrast.
Med.Klin. 45,1899 (1962).

74. KRÜCKEMEYER,K.
Entwicklung eines Nierencarcinoms nach Thorotrast-pyelographie.
Urologe 2,73 (1963).

75. KRÜCKEMEYER, K., LESSMANN,H.D., PUDWITZ,K.R.
Nierenkarzinom als Thorotrastschaden.
Fortschr.Röntgenstr. 93,313 (1960).

76. KUHLENDAHL,H.
Darf das Thorotrast heute noch zur Angiographie heute noch angewandt werden?
Chirurg 19,396 (1949).

77. KUHLMANN,F., STAEMMLER,M., KOGEL,H.
Beitrag zur Strahlenspätschädigung.
Med.Klin. 52,1480 (1957).

77a. LABORDE,S.
Les dangers des substances radioactives introduites dans l'organisme.
Presse méd. 47,393 (1939) Zit. n. Duane.

78. LAETSCH,F., KLUG,W.
Strahlenschäden und Tumorentwicklung nach Thorotrast-pyelographie.
Z.Urol. 57,505 (1964).

79. LAUDA,E.
Isotope in der inneren Medizin.
Wien.klin.Wschr. 25,458 (1951).

80. LAUCHE,A.
Path.anat.Demonstr., Med.Ges.Frkf. 2.11.55.
Zit. n. Hieronymi.

81. LEVOWITZ,B.S., HUGHES,R.E., ALFORD,T.C.
Treatment of Thorium Dioxide Granulomas of the Neck.
New Engl. J. Med. 268,340 (1963).

82. LOVE,L.
Hapatoma resulting from thorotrast-injection.
Illinois med. J. 125,629 (1964).

83. LÜDIN,M.
Haemangioendotheliomatose von Leber und Milz bei Thorotrastspeicherung.
Schweiz.Z.Path.Bakt. 16,987 (1953).

84. MAC MAHON,H.E., MURPHY,A.S., BATES,M.J.
Sarcoma of the Liver.
Rev.Gastroenter. 14,155 (1947)

85. MATTHES,Th.
Thorotrastschäden und Krebsgefahr.
Arch. Geschwulstforsch. 6,162 (1953/54).

86. MATTHES,Th.
Zur Frage der Entstehung eines Carcinoms auf dem Boden einer Thorotrastnarbenleber.
Strahlentherapie 99,94 (1956).

87. MÖBIUS,G., LEMBKE,K.
Thorotrasttumoren der Leber.
Zbl.allg.Path. 105,41 (1963).

88. MÖBIUS,G.
Zur Pathologie der Thorotrastspeicherung in Leber, Milz und Lymphknoten.
Fortschr.Röntgenstr. 101,536 (1964).

89. MOESCHLIN,S., MARTI,H.R., GERMAN,W.
Tödliche Panmyelopathie durch Thorotrast.
Schweiz.med.Wschr. 83,1061 (1953).

90. MORGAN,A.D., JAYNE,W.H., MARRAH,D.
Primary liver cell carcinoma 24 years after intravenous injection of thorotrast.
J.clin.Path. 11,7 (1958).

90a. NETOUSEK,M., BORES,J., DVORAK,K.
Chronic Myelosis Following the Use of Thorotrast.
Blood 12, 391 (1957).

91. NIELSON,G., KRACHT,J.
Zur Cancerogenese nach diagnostischer Thorotrastanwendung.
Frankf.Z.Path. 68,661 (1958).

92. OKA,M.
Klinische Anwendung der "Lienographie", einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Leber und Milz.
Fortschr.Röntgenstr. 41,892 (1930).

93. OTT,A.
Beitrag zur Thorotrastose.
Fortschr. Röntgenstr. 97, 668 (1962).

94. PFEIFER,K.
Plattenepithelcarcinom der Niere mit sarkomartigen Anteilen nach Thorotrastpyelographie.
Zbl.allg.Path. 107,556 (1965).

95. PERKINS,H.T., VERNER,J.V., YONEYAMA,T., ESTES,EH.
Unusual clinicopathological sondromes with Kaposi's visceral and related sarcomata. Report of 3 cases, one associated with thorium dioxide administration.
Arch. intern. Med. 105,733 (1960).

96. PLENGE,K., KRÜCKEMEYER,K.
Über ein Sarkom am Orte der Thorotrastinjektion.
Zbl.allg.Path. 92,255 (1954).

97. RADT,P.
Eine Methode zur röntgenologischen Darstellung von Leber und Milz.
Klin.Wschr. 8,2128 (1929).

98. RIJNDERS,W.P.H.A., YBEMA,H.J., DONKER,P.J., TEN BERG,J.A.G.
Renal changes following retrograde pyelographie using Thorotrast.
Arch.chir.neerl. 15,157 (1963).

99. RIJNDERS,W.P.H.A., YBEMA,H.J., DONKER,P.J., TEN BERG,J.A.G.
Renal Tumor After Pyelography with Thorotrast.
Gennesk Gids 104,1657 (1961).

100. ROBERTS,J.C., ROBERTS,J.R., CARSON,K.E.
Hepatic duct carcinoma 17 years after injection of thorium dioxide.
A.M.A.Arch.Path. 62,1 (1956).

101. ROSENBAUM,F.J.
Lebersarkom nach Thorotrast.
Dtsch.med.Wschr. 84,428 (1959).

102. ROTH,F.
Thorotrastkarzinom der Bronchien.
Zbl.allg.Path. 96,417 (1957).

103. ROTH,F.
Über chronische Arsenvergiftungen der Moselwinzer.
Z.Krebsforsch. 61,468 (1957).

104. ROTTER,W.
Über Gewebsschäden durch Thorotrast unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßveränderungen und aplastischer Knochenmarksreaktionen.
Beitr.path.Anat. 111,144 (1951).

105. RUDOLPHI,H.
Spätentwicklung eines Unterlidkarzinoms nach Thoriumdioxydinjektion.
Beitr.path.Anat. 111,158 (1951).

106. SCHEIBE,G.
Malignes intraperitoneales Thorotrastom beim Menschen.
Zbl.Chir. 80,588 (1955).

107. SCHMIDT,W., SCHULTE,A., LAPP,H.
Klinischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Frage der Schädigung durch Thorotrast.
Strahlentherapie 81,93 (1950).

108. SCHREINER,L.
Über Thorotrastschäden mit Entstehung eines sarkomatösen Haemangioendothelioms der Leber.
Z.Krebsforsch. 64,169 (1961).

109. SCHWAIGER,M., MAIER-LEIBNITZ,H.M., SCHMEISER,K.
Messungen an Thorotrast.
Klin.Wschr. 27,311 (1949).

110. SCHWAIGER,M.
Intrakavitäre Thorotrastschäden.
Langenbecks Arch. 264,356 (1950).

111. SEYNSCHE,O.
Thorotrastschädigung der Niere.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 103,161 (1962).

112. SPIER,J., CLUFF,L.E., URRY,W.D.
Aplastic Anemia following Administration of Thorotrast.
J.Labor.clin.Med. (Am.) 32,147 (1947).

113. SPOSITO,M., PETRONI,V.A.
Hepatoma Appearing 26 Years after Hepatography with Thorotrast.
Epatologia 7,159 (1961).

114. STRUPPLER,A.
Ein Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung.
Dtsch.med.Wschr. 77,311 (1952).

115. STEMMERMANN,G.
Adenocarcinoma of the intrahepatic biliary tree following thorotrast.
Amer.J.clin.Path. 34,446 (1960).

116. SUCKOW,E.E., HENEGAR,G.C., BASERGA,R.
Tumors of the liver following administration of thorotrast.
Amer.J.P. th. 38,663 (1961).

117. TESLUK,H., NORDIN,W.A.
Hemangioendothelioma of the Liver Following Thorium Dioxide Administration.
A.M.A.Arch.Path. 60,493 (1955).

118. THIERBACH,R., BOTHE,H.K., LANGER,H.
Spätschäden nach Thorotrastinjektion mit besonderer Berücksichtigung physikalisch-quantitativer Befunde.
Fortschr.Röntgenstr. 83,298 (1960).

119. VELLENGA,L.R.
Een Geval van Hemangiosarcoom van der Lever 25 Jaar na injectie van Thorotrast.
J.Rad.belg. 45,682 (1962).

120. VERHAAK,R.
Zu einem Fall von Karzinom in einer Thorotrastnarbenleber.
Fortschr.Röntgenstr. 101,539 (1964).

121. VERHAAK,R.
Tumor induction in a Thorotrast-Kidney.
Oncologia 19,20 (1965).

122. VERHAAK,R.
The Thorotrast-Kidney.
J.Belge Radiol. 48,711 (1965).

123. VÖGTLIN,J., MINDER,W.
Über Thorotrastschäden nach Bronchographie, retrograder Pyelographie, Salpingographie und Arteriographie.
Radiol.clin. 21,97 (1952).

124. WACHSMUTH,W.
Untersuchungen über die gewebeschädigende Wirkung des Thorotrast.
Chirurg 19, 390 (1949).

125. WALKO,R., FODOR,J.
Reticuläre Leber-, totale Milz- und ausgedehnte Mesenterialdrüsenverkalkung bei Lebercirrhose.
Fortschr. Röntgenstr. 99,712 (1963).

126. WASCHULEWSKI,H.
Thorotrastspeicherung und -schäden in Geweben und Organen.
Dtsch.Gesundh.-Wesen 11,1241 (1956).

127. WENZ,W.
Thorotrasttumoren. Quantitative Untersuchung über das Dosis-Wirkungsproblem bei der Thorotrastose.
Ergebn.Chir.Orthop. 46,81 (1964).

128. WENZ,W.
Thorotrasttumor nach intraoperativer Cholangiographie.
Fortschr.Röntgenstr. 102,570 (1965).

129. WERTHEMANN,A.
Über Spätschäden verschiedener Organe durch Thorotrast und autoradiographischer Nachweis desselben.
Schweiz.Z.Allg.Path. 22,350 (1959).

130. WEYENETH,R.
Spätschäden nach Pyelographie mit Thorotrast.
Zschr.Urol. 51,513 (1958).

131. WEYENETH,R.
Ein weiterer Spätschaden nach Pyelographie mit Thorotrast, die Uronephrose, hervorgerufen durch Ablagerung von Thoriumdioxyd am Ureterabgang.
Zschr.Urol. 55,441 (1962).

132. WOHLWILL,E.
Untersuchungen über Gewebsreaktionen auf Thorotrast bei Anwendung dieser Substanz zu diagnostischen Zwecken am Menschen.
Schweiz.Z.allg.Path. 5,21 (1942).

133. WUKETICH,St., MARK,Th.
Doppelcarcinom nach Thorotrastarteriographie.
Z.Krebsforsch. 62,65 (1957).

134. ZEITLHOFER, J., SPEISER, P.
Haemangioendotheliomatose beim Kaninchen nach experimenteller Thorotrastverabreichung.
Z.Krebsforsch. 60,161 (1954)

135. ZOLLINGER,H.U.
Spindelzellsarkom der Niere 16 Jahre nach Thorotrastpyelographie.
Schweiz.med.Wschr. 79,1266 (1949)

136. ZOLLINGER,H.U.
Thorotrastschädigung der Nieren mit Hypertonie.
Schweiz.med.Wschr. 87,1089 (1957)

Am Schluß der Arbeit ist es mir ein herzliches Anliegen, Herrn Prof. Dr. J. Hamm für die Überlassung des Themas, seine jederzeitige Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung und seine wertvollen Anregungen und Hinweise besonders zu danken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr.M. Schwaiger für die Übernahme des Correferates.

Lebenslauf

Am 18.3.1940 wurde ich, Eva Marie Weitzel, geb. Steinberg, als Tochter des Dipl.-Chemikers Dr. Fritz Steinberg und seiner Ehefrau Herta, geb. Pollmann, in Düsseldorf geboren.

1946 wurde ich in die Volksschule in Straßweg eingeschult. 1950 wechselte ich auf die Mittelschule nach Hückeswagen über und besuchte ab 1951 das Städtische Neusprachliche Mädchengymnasium in Remscheid, wo ich 1959 das Reifezeugnis erwarb.

Im Sommersemester 1959 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Köln und legte dort am 15.10.1060 das Vorphysikum ab. Im Sommersemester 1961 schrieb ich mich an der Universität in Bonn ein, wo ich am 19.4.1962 das Physikum bestand. Im Wintersemester 1962/63 war ich an der Universität in München immatrikuliert und kehrte im darauffolgenden Sommersemester wieder nach Bonn zurück. Dort bestand ich am 28.2.1966 das ärztliche Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit habe ich in folgenden Kliniken gearbeitet:

In der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Remscheid unter Anleitung von Herrn Chefarzt Priv.-Doz. Dr. H. Hartmann vier Monate.

In der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Remscheid unter Anleitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. J. Hamm neun Monate.

Auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Malteserkrankenhauses in Köln-Mülheim unter Anleitung von Herrn Chefarzt Dr. W. Seeger vier Monate.

Ab. 1.11.1967 bin ich in der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten in Remscheid unter Anleitung von Herrn Chefarzt Dr. H. Nasemann tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Köln: Birkhofer, Debuch, Fehér, Jaumann, Kiesselbach, Kirchner, Klenk, Kuhn, Menke, Pass, Schneider, Spanner, Straub, Tischendorf, Undeutsch.

In München: Borelli, Dontenwill, Eder, Eyer, Georgii, Leibbrand, Löblich, Marx, Semm, Schwiegk, Waidl.

In Bonn: Bayer, Böhm, Breuer, Decker, Dirscherl, Domenjoz, von Eiff, Elbel, Elsässer, Fischer, Goslar, Gropp, Gütgemann, Habs, Haferkamp, E. Hagen, W. Hagen, Hungerland, Imdahl, Janker, Klensch, Korkhaus, Kunhke, Kunert, Lange, Langendörfer, Leischner, Leyendecker, Lund, Maurer, Mehmke, Mörsdorf, Schriefers, Seeliger, Siebke, Stöhr, Tiemann, Tünnerhoff, Vorlaender, Wachholder, Weigelin, Weitbrecht, Wessel, Zeh.